Aus dem Institut für Lebensmittelhygiene,
Fleischhygiene und - technologie
Fachrichtung Fleischhygiene
der Freien Universität Berlin

Beitrag zum Nachweis von Hemmstoffen in Muskelfleisch und Organen gesunder Schweine, Rinder und Kälber mit Hilfe des Allgemeinen Hemmstoff-Testes

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines
DOCTOR MEDICINAE VETERINARIAE
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Arsalan Djalili-Afchar
Tierarzt aus Teheran

Berlin 1973

Journal - Nr. 811

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0119

Aus dem Institut für Lebensmittelhygiene,
Fleischhygiene und - technologie
Fachrichtung Fleischhygiene
der Freien Universität Berlin

Beitrag zum Nachweis von Hemmstoffen in Muskelfleisch und Organen gesunder Schweine, Rinder und Kälber mit Hilfe des Allgemeinen Hemmstoff-Testes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines
DOCTOR MEDICINAE VETERINARIAE
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Arsalan Djalili-Afchar

Tierarzt aus Teheran

Berlin 1973

Journal - Nr. 811

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender:	Prof. Dr. H.-J. Sinell
Referent:	Prof. Dr. U. Götze
Korreferent:	Prof. Dr. G. Reuter

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion: 14. Februar 1973

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Aufgabe

I. Literaturübersicht

1. Antibiotika in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung und Tierernährung
2. Gefahren der Antibiotika-Anwendung
2a. Allergische und toxische Nebenwirkungen
2b. Beeinflussung der bakteriologischen Fleischuntersuchung
2c. Bakterielle Resistenzbildung
3. Verhalten der Antibiotika im Tierkörper
4. Biologische Hemmstoffnachweis-Methoden

II. Eigene Untersuchungen

1. Material
2. Methodik
3. Ergebnisse

III. Besprechung der Ergebnisse

IV. Zusammenfassung

V. Literaturverzeichnis

Lebenslauf

Einleitung und Aufgabe

Vor dem Hintergrund eines explosionsartigen Bevölkerungszuwachses auf der Erde mußte unsere Ernährungs- und Landwirtschaft grundlegend geändert werden. Ohne den erfolgreichen Einsatz neuester wissenschaftlicher und technischer Erkenntnisse auf dem Agrarsektor wäre die Ernährung der jetzigen Weltbevölkerung nicht möglich. Eine Intensivierung der Landwirtschaft aber erfordert Umsicht und gründliche Kenntnis aller damit einhergehenden Gefahren. Erkennen, Kontrolle und Abwehr von Nebenwirkungen unseres ökonomischen Zwanges zu gesteigerter Produktion ist für die allgemeine Gesunderhaltung von Mensch und Tier ebenso bedeutungsvoll wie eine ausreichende Nahrungsmittelproduktion selbst.

Gefährliche Auswirkungen einer intensiv betriebenen Agrikultur sind schon seit langem bekannt. In neuerer Zeit aber erst finden die umwelthygienischen Probleme der gesteigerten Produktion tierischen Eiweißes allgemeine Beachtung. Sie sind einerseits durch die Konzentration großer Tierzahlen auf kleinem Raum, andererseits durch die modernen Aufzucht- und Mastverfahren der menschlicher Ernährung dienenden Tierarten bestimmt. Unmittelbar beeinflussen hier "Umweltchemikalien" den Menschen. Es sind dies die in der tierärztlichen Therapie verwendeten Arzneimittel und die in der Tierernährung eingesetzten Zusatzstoffe. Allzu unkontrollierbar und häufig auch kritiklos werden Tieren insbesondere Antibiotika therapeutisch oder in Form von produktionssteigernden Futterzusätzen selbst noch kurz vor der Schlachtung verabreicht. Die als mikrobiologisch aktive

Hemmstoffe nachweisbaren Rückstände in von solchen Tieren gewonnenen Nahrungsmitteln sind in der Lage, auch in kleinsten Mengen die menschliche Gesundheit zu schädigen. Die Lebensmitteluntersuchung, deren Aufgabe es ist, den Verbraucher vor gesundheitlichen Schäden aus dem Genuß von Lebensmitteln zu schützen, muß sich daher der qualitativen und quantitativen Bestimmung solcher Stoffe annehmen.

In der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zu der Frage geliefert werden, in welchem Umfang hemmstoffpositive Tiere unter klinisch gesunden, ohne Einschränkung zur Schlachtung freigegebenen und tauglich befundenen Schlachttieren anzutreffen sind.

I. Literaturübersicht

Als Hemmstoffe werden Substanzen angesehen, die das Wachstum von Mikroorganismen zu hemmen vermögen. In der tierärztlichen Lebensmittelhygiene stehen insbesondere solche Hemmstoffe im Mittelpunkt experimenteller Untersuchungen, die dem Schlachttier intra vitam zugeführt werden und zu biologisch aktiven Rückständen führen können. In Muskulatur und Organen von schlachtbaren Haustieren können aus der Gruppe der Hemmstoffe folgende Substanzen vorkommen:

1. Phytonzide, keimhemmende Pflanzeninhaltsstoffe (WINTER 1952), deren hemmende Wirkung im Rahmen der bakteriologischen Fleischuntersuchung bei solchen Rindern und Kälbern beobachtet werden konnte, die intensive Grünfütterung erhalten hatten (KLIMA 1966);
2. Fäulnisprodukte des Fleisches, die eine unspezifische Eigenhemmung zu verursachen vermögen (SCHAAL 1961).MEYER,THIEL und WEIS(1969) sehen einen Zusammenhang zwischen dieser Eigenhemmung und dem Vorhandensein bestimmter Bakterien bzw. deren Stoffwechselprodukten;
3. Physiologische Inhibine des Organismus, wie Lysozyme(KOTTER,TERPLAN und SCHULZ 1959), Milchsäure (KRETZER 1962) und Eisenporphyrin-Farbstoffe (MARTEN 1969);
4. Rückstände von Antibiotika und Chemotherapeutika.

In dieser Arbeit werden unter Hemmstoffen nur Antibiotika verstanden. Die Methoden zum Nachweis von Antibiotika-Rückständen bedienen sich der inhibierenden Wirkung dieser Substanzen auf das Wachstum von Testkeimen. Sie identifizieren die Antibiotika indirekt, ohne etwas über die chemische Individualität des jeweils vorhandenen Antibiotikums auszusagen. In der Stärke ihrer Hemmwirkung im sogenannten allgemeinen Hemmstofftest dominieren die Antibiotika über die anderen genannten Hemmstoffe so eindeutig, daß aus einem positiven Ergebnis auf das Vorhandensein von Antibiotika im untersuchten Körpergewebe geschlossen werden kann.

1. Antibiotika in der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung und Tierernährung.

Der hemmende Einfluß von Antibiotika (AB) auf Mikroorganismen ist der landwirtschaftlichen Nutztierhaltung in zweifacher Hinsicht von Vorteil, und zwar einmal zur Therapie infektionskranker einzelner Tiere oder Bestände und weiterhin zur Prophylaxe gegenüber seuchenhaft auftretenden Krankheiten während der Jungtieraufzucht und der Leistungsperiode erwachsener Tiere.

Darüber hinaus spielen AB in der Tierernährung eine nicht unerhebliche Rolle. Seitdem nach prophylaktischer Anwendung ein positiver Einfluß auf die Wachstumsrate festgestellt worden ist (CATRON 1954), werden sie in sogenannten nutritiven Dosen für Geflügel, Schweine und Kälber in Allein-, Misch- oder Beifutter eingesetzt. Ihre Anwendung aus therapeutischen und prophylaktischen Gründen kann als bekannt vorausgesetzt werden.

Der Effekt der nutritiven Verabreichung von AB liegt zum einen darin, daß Verluste an Jungtieren durch Ernährungs- und andere Umweltstörungen eingeschränkt werden. Zum anderen kann bei gleichem oder geringerem Futterverbrauch eine bessere Mastleistung erreicht, die Futterverwertung also verbessert werden. Nach MAYR und BIBRACK (1969) gehört der wachstumsfördernde, die Futterverwertung steigernde Effekt kleiner AB-Dosen zu den charakteristischen Wirkungen der Antibiotika. Bei der Diskussion der Frage, ob der nutritive AB-Effekt in einem echten Mehrwachstum besteht, kommen BRÜGGEMANN und ZUCKER (1956) allerdings zu dem Schluß, daß beim Vorliegen bester Leistungen eine

wesentliche Steigerung durch zusätzlichen Einsatz von AB nicht mehr erreichbar, der nutritive Effekt also unerheblich ist. Da sich jedoch in der Fütterungspraxis eine den tatsächlichen Bedürfnissen angepaßte Ration nur selten erstellen läßt und auch die übrigen Umweltbedingungen meist nur suboptimal sind, bieten sich AB als wirksamer Sicherheitsfaktor gegen eben diese zum Teil unkontrollierbaren Mängel an.

Art und Umfang des Zusatz von AB zu Futtermitteln sind in der Futtermittelanordnung vom 24. 10. 1951 (1) und dem Gesetz zur Änderung futtermittelrechtlicher Vorschriften vom 3. 9. 1968 (2) gesetzlich geregelt. Der AB-Gehalt der von der Industrie angebotenen Futtermittel muß einem amtlich vorgeschriebenen Dosierungsrahmen entsprechen, s. Tabellen 1 und 2. Er ist den Tierarten und Fütterungsweisen angepasst.

Die folgenden 5 Antibiotika sind in der Tierernährung zugelassen: Flavomycin, Oxytetracyclin, Chlortetracyclin, Oleandomycin und Bacitracin.

Die AB-Fütterung in der Kücken- und Schweinemast kann bis zum Erreichen des Schlachtgewichtes vorgenommen werden, in der Kälbermast bis zum Alter von 16 Wochen. 90% des in Deutschland hergestellten Mischfutters für die Kückenmast und jeweils 50% des Schweine- und Kälberfutters enthalten Antibiotika (MERKENSCHLAGER 1965). Dabei werden hauptsächlich und für alle Tierarten die Tetracycline Chlortetracyclin (Aureomycin) und Oxytetracyclin (Terramycin) verwendet. In geringerem Umfang werden in der Geflügel- und Schweinemast Bacitracin und Oleandomycin, gemischt mit Oxytetracyclin, gebraucht (MERKENSCHLAGER 1965).

Aus der Größe der Dosierungen nach dem amtlich verordneten Dosierungsrahmen für AB-Zusätze in

Mischfuttermitteln ist zu erkennen, daß Therapie und Prophylaxe nicht angestrebt werden. Erreicht werden soll vielmehr ein nutritiver Effekt. Über sein Zustandekommen herrscht keine einheitliche Meinung. FREERKSEN (1956) ist der Ansicht, daß die Fütterungs-AB im Magen und Dünndarm echt antibakteriell wirken und eine über das physiologische Maß hinausgehende mikrobielle Besiedelung dieser Organe aus den unteren Darmabschnitten verhindert wird. Nach KIRCHGESSNER und FRIESECKE (1967) sollen unter AB-Einfluß die Wandstärke des Darmes vermindert, seine Permeabilität erhöht und damit die Resorption von Nährstoffen begünstigt werden. Auch nach Untersuchungen von BOLLER und PARTILLA (1960) werden Nahrungsproteine unter dem Einfluß nutritiver AB-Dosen besser verwertet. BRÜGGEMANN (1954) und TANGL (1964) halten es für wahrscheinlich, daß die AB zum Teil aus dem Darm resorbiert werden und im intermediären Stoffwechsel das Fermentgeschehen beeinflussen und daß auch bestimmte Beziehungen zum endokrinen System bestehen. So soll die Schilddrüsentätigkeit durch AB gehemmt werden.

Tabelle 1

Antibiotika - Dosierungsrahmen in ppm	FLAVO	CTC OTC	OTC-OLE-Gemisch	OLE	BA
S c h w e i n e					
Ferkelaufzucht-futter	6- 15	60- 80	30 - 40	-	60- 80
Schweinemast-Alleinfutter (Anfangsmast)	2- 5	16- 24	8 - 12	-	16- 24
Zuchtsauenfutter	2- 5	20- 40	10 - 12	-	20- 40
Schweinemast-Ergänzungsfutter	4- 10	25- 50	12,5- 25	-	25- 50
Schweinemast-Ergänzungsfutter zu eiweißreichen Futtermitteln	2- 5	16- 24	8 - 12	-	16- 24
Eiweißkonzentrat für Schweine	10- 25	100-160	50 - 80	-	100- 160
Mineralfutter für Schweine	100-250	500-1000	250 -500	-	500-1000

Tabelle 2

Antibiotika - Dosierungsrahmen im ppm	FLAVO	CTC OTC	OTC-OLE-Gemisch	OLE	BA
W i e d e r k ä u e r					
Milchaustauschfutter für Kälbermast und -aufzucht	8- 16	60- 120	-	-	60- 120
Ergänzungsfutter zur Energie- und Wirkstoff-aufwertung von Magermilch für Kälber	16- 32	160- 240	-	-	160- 240
Mischfutter zur Wirkstoffaufwertung von Magermilch für Kälber	50-100	500-1000	-	-	500-1000
Kälberaufzuchtfutter	6- 12	60- 80	-	-	60- 80
Kälbernährmehl	8- 16	80- 100	-	-	80- 100

Abkürzungen: FLAVO=Flavomycin; CTC=Chlortetracyclin; OTC= Oxytetracyclin; OLE=Oleandomycin; BA=Bacitracin

2. Gefahren der Antibiotika-Anwendung

Die Anwendung von AB in therapeutischen und prophylaktischen Dosen sowie in nutritiver Dosierung bei Masttieren kann zur Bildung von AB-Rückständen in Fleisch und Organen geschlachteter Tiere führen. Die von verschiedenen Autoren (MEYER, THIEL und WEIS 1969, KLIMA 1966, BONFERT und BERRANG 1969, LEVETZOW 1971, DEDEK, EYLAND und VOGEL 1971, KLEIN 1972) erhobene Forderung nach Einführung eines routinemäßigen Nachweises von Hemmstoffen in die amtliche Fleischuntersuchung wird damit begründet, daß AB-Rückstände im Fleisch zu negativer gesundheitlicher Beeinflussung des Menschen führen können.

Nach PICHNARCIK, WENZEL und GISSKE (1969) kann diese wie folgt auftreten:

a) toxische Erscheinungen durch chemische Veränderungen der Antibiotika im Lebensmittel;
b) allergische Erscheinungen durch Antigen- und Hapteneigenschaften der Antibiotika;
c) Veränderung der Darmflora und der Darmwand beim Menschen;
d) Maskierung der für den Menschen pathogenen Mikroorganismen in von mit Antibiotika behandelten Schlachttieren gewonnenen Lebensmitteln;
e) Resistentwerden pathogener und apathogener Mikroorganismen;
f) Verbreitung chemoresistenter Krankheitserreger;
g) Verringerung der Behandlungsmöglichkeiten beim Menschen durch die Verbreitung chemoresistenter Krankheitserreger, namentlich aus der Familie der Enterobacteriaceae, sowie bei Erregern von Zooanthroponosen.

Im folgenden werden die einzeln aufgezählten Gefahrenaspekte einer AB-Anwendung näher erläutert.

2a. Allergische und toxische Nebenwirkungen

Bekannte Nebenwirkungen der Applikation von Antibiotika stellen allergische Reaktionen dar. Jedes Antibiotikum besitzt grundsätzlich allergisierende bzw. Überempfindlichkeit auslösende Eigenschaften (KNOTHE 1967). Antibiotika werden zu den Allergenen gerechnet, die trotz ihres geringen Molekulargewichtes nach Koppelung an Proteine im Organismus antigen wirken (STEFFEN 1968). Die klinischen Erscheinungen reichen vom flüchtigen urtikariellen Exanthem bis zum Erythema exsudativum multiforme, als lokale anaphylaktische Erscheinungen, und können sich steigern zu allgemeinen Krankheitsbildern der Anaphylaxie, wie Serumkrankheit oder gar dem anaphylaktischen Schock (HANSEN 1957). Der letztgenannte, schwerste Krankheitszustand, der von einer derartigen Allergie herrührt, verläuft in etwa 10% der Fälle tödlich (HANSEN 1957). Die Sensibilisierung des Organismus erfolgt durch das Antibiotikum oder seine Derivate selbst, kann aber auch durch Beimischungen von sogenannten Hilfsstoffen und Proteinverbindungen zum Handelspräparat verursacht werden (MAYR und BIBRACK 1969).

Die allergenen Eigenschaften sind für die unterschiedlichen Antibiotika verschieden stark. Darauf weist eine Anzahl der Menschen hin, die darauf jeweils empfindlich reagieren. Bei Penicillin und Streptomycin rechnet man mit bis zu 10%, bei den Tetracyclinen mit 1 bis 2% allergisch Reagierender (MAYR 1969, BREHM 1966). Allerdings sind diese Zahlen in Relation zur Häufigkeit der Anwendung und zur Dosishöhe zu sehen. FORCK (1971) konnte in Untersuchungen nachweisen, daß sich Chloramphenicol-Allergien in dem Zeitraum von 1965 bis 1970 sechsmal häufiger ereigneten als davor.

Über die Häufigkeit von Antibiotika-Allergien bei Tieren sind noch keine verwertbaren Untersuchungen bekannt. Man rechnet aber mit ähnlichen Verhältnissen wie beim Menschen (MAYR 1969, MAYR und BIBRACK 1969). Im Zusammenhang mit der Schutzimpfung von Rindern gegen Maul- und Klauenseuche berichten BRISBANE (1963), QUIROZ, SUTMÖLLER und BARROETA (1964), ANDRES (1967) und MAYR (1968) von Allergien, die auf die in den Impfstoffen enthaltenen Antibiotika zurückzuführen waren.

Die bisher bekannt gewordenen Fälle einer Sensibilisierung gegen Antibiotika bei Menschen waren allesamt durch parenterale bzw. kutane Applikation hoher therapeutischer Dosen verursacht. Die Feststellung einer allergischen Sensibilisierung durch Antibiotikaaufnahme mit der Nahrung ist bisher nicht beschrieben worden. Nach FERRANDO (1954) sind die verabfolgten Dosen zu niedrig, um einen derartigen Effekt auslösen zu können. Bei dem hohen Prozentsatz bereits gegen Antibiotika sensibilisierter Personen müssen Antibiotikazusätze in Futtermitteln nach unzureichender Elimination aus dem Schlachttier auch in Lebensmitteln tierischer Herkunft als mögliche Ursache für allergische Reaktionen in Betracht gezogen werden (WELCH 1957, BISPING 1962, KEWITZ 1970). Zur Auslösung einer solchen Reaktion wird nämlich nur ein Bruchteil derjenigen Dosis benötigt, die zur Sensibilisierung führt (STEFFEN 1968).

Toxische Nebenwirkungen der AB werden durch ihren Wirkungsmechanismus, ihren Abbau und ihre Elimination aus dem menschlichen Organismus oder durch ihre Affinität zu bestimmten Körpergeweben verursacht (HELWIG 1964). So schädigt z. B. Chloramphenicol

das hämatopoetische System infolge seiner Einwirkung auf den Eiweißstoffwechsel. Der Abbau von Chloramphenicol führt bei Leberfunktionsstörungen zu Intoxikationen. Streptomycin und Tetracycline werden durch die Niere ausgeschieden und können bei Niereninsuffizienz nephrotoxische Symptome auslösen. Tetracycline haben eine starke Affinität zum Calcium und lagern sich in Hartgeweben ab, wo sie bei Embryonen und Säuglingen zu Wachstumsstörungen führen können. Bei Streptomycin wurde eine neurotoxische Affinität zum achten Gehirnnerv nachgewiesen (SCHMID 1969).

2b. Beeinflussung der bakteriologischen Fleischuntersuchung

Die Beantwortung der Frage, ob und durch welche Antibiotika-Konzentrationen das Bakterienwachstum, insbesondere das Wachstum pathogener Keime, in Organ- und Muskelproben von zur bakteriologischen Fleischuntersuchung eingesandtem Tierkörpern so gehemmt wird, daß ihre Feststellung erschwert oder gar unmöglich wird, scheint nach dem vorliegenden Schrifttum zwar möglich, ist jedoch nicht restlos geklärt.

CLARENBURG und KAMPELMACHER(1957) beobachteten das verzögerte Wachstum von Bacillus anthracis bei einem mit Streptomycin-Penicillin vorbehandelten Rind. Die Autoren konnten Wachstumshemmung von Salmonella dublin auch in Proben von Kälbern nachweisen, die intra vitam regelmäßig ein Aureomycin-Präparat mit dem Futter erhalten hatten.

KALICH und MERKENSCHLAGER (1958) stellten Wachstumsverzögerungen bei Salmonellen fest, wenn therapeutische Antibiotika-Dosen zur Anwendung kamen.

Eine Wachstumsbeeinflussung durch Aureomycin in der üblichen nutritiven Dosierung konnte dagegen nicht festgestellt werden.

Nach Ansicht von MEYN, KALICH und MERKENSCHLAGER (1960), FOLTIN (1960), KOTTER (1960), LORENZEN (1967), GEMMER (1968), BONFERT und BERRANG (1969), GEMMER und SEEGER (1970), LEVETZOW (1971), DEDEK, EYLAND und VOGEL (1971), DRAHEIM (1971, 1972) sowie KLEIN (1972) steht außer Zweifel, daß eine therapeutische Dosierung das Ergebnis der BU dadurch beeinflußt, daß apathogene und pathogene Keime maskiert werden. Strittig ist allerdings, ob ein entsprechender Einfluß auch durch die niedrigen nutritiven Dosierungen ausgeübt wird. CORETTI (1960) stellte an Organproben, die nur Spuren von Aureomycin enthielten, zumindest eine Herabsetzung der Keimzahl fest.

Die Untersucher stimmen darin überein, daß der Hemmstoffnachweis im Rahmen der BU bei allen Tieren durchgeführt werden sollte, bei denen eine Behandlung mit Antibiotika nicht auszuschließen ist.

2c. Bakterielle Resistenzbildung

Die weitverbreitete Anwendung von Antibiotika und Chemotherapeutika zur Behandlung und Prophylaxe bakterieller Erkrankungen in der Human- und Veterinärmedizin sowie ihr Einsatz in der Tierernährung haben zu einem beträchtlichen Ansteigen resistenter Eigenschaften bei pathogenen und apathogenen Mikroorganismen geführt.

Der Mechanismus der Resistenzbildung ist vielschichtig. Verschiedene Vorgänge spielen dabei eine

Rolle und können einzeln oder in verschiedener Kombination beteiligt sein. In diesem Zusammenhang können Veränderungen des Genotyps der Mikroorganismen von nicht erblichen Veränderungen des Phänotyps unterschieden werden (GERLACH 1967). Veränderungen des Genotyps lassen sich durch Mutation, Transformation, Transduktion sowie plasmatische Vererbung erklären. Die nicht erbliche Veränderung des Phänotyps beruht im wesentlichen auf der Fähigkeit der Keime, sich anzupassen. Zu einer ähnlichen Einteilung kommt auch BISPING (1962) bei der Erklärung der sekundär erworbenen Resistenz von Mikroorganismen. Sein Streptomycintyp - die Resistenz entwickelt sich bereits innerhalb weniger Bakteriengenerationen und ist noch längere Zeit nach dem Absetzen der Antibiotikazufuhr nachweisbar - entspricht einer Veränderung des Genotyps. Der von ihm so genannte Penicillintyp - langsame Entwicklung, schneller Verlust nach Absetzen - beruht auf der phänotypischen Adaptationsfähigkeit der Mikroorganismen. Beide Autoren sehen in einer einfachen vertikalen Selektion die Ursache für die Verbreitung resistenter Keime.

Neuere Untersuchungen von LEBEK (1970 und 1972) sowie von BULLING und STEPHAN (1970,1971 und 1972) entsprechen dieser Auffassung von der Resistenzausbreitung nicht. Die Autoren fanden, daß das Ansteigen resistenter Eigenschaften nicht alle Mikroorganismen gleichermaßen betrifft, sondern vorwiegend Enterobacteriaceae und Staphylokokken.

Bei diesen Bakterien gibt es neben der auf Mutation chromosomaler genetischer Strukturen beruhenden Resistenz noch die extrachromosomal determinierte sogenannte infektiöse Resistenz (LEBEK 1970). Hierbei kommt es zu einer interbakteriellen Resistenzübertragung bei gramnegativen Keimen, aber auch

bei Staphylokokken (KUSCH, SIEMS und SINELL 1972). Bei den Staphylokokken enthalten die extrachromosomal in der Bakterienzelle liegenden Plasmide bestimmte Gene zur Bildung spezifisch die betreffenden Antibiotika inaktivierender Enzyme und determinieren dadurch Resistenzen gegen Penicillin, Makrolide, Lincomycin, Kanamycin, Chloramphenicol, Tetracycline und Streptomycin. Die Plasmide werden durch Transduktion temperierter Phagen von einer Bakterienzelle auf eine andere übertragen. So kommt die außerordentlich weite Verbreitung resistenter Staphylokokkenstämme zustande, die wegen ihrer Therapieresistenz (LEGLER 1964) und Widerstandskraft gegenüber desinfektorischen Maßnahmen, vor allem in Krankenanstalten, sehr gefürchtet sind.

Die Enterobacteriaceae besitzen extrachromosomal lokalisierte Resistenzgene, die sogenannten R-Faktoren (WATANABE 1964). Sie bestimmen die genetische Information für einige oder alle der folgenden Resistenzeigenschaften, und zwar Resistenz gegenüber Tetracyclinen, Chloramphenicol, Streptomycin, Kanamycin, Neomycin, Ampicillin, Sulfonamiden, Furazolidon und Nalidixinsäure.

Als Sitz der R-Faktoren wird das Episom der Zelle angesehen. Durch Konjugation wird dieses Episom zwischen Individuen des gleichen Genus, aber auch verschiedener Genera, ausgetauscht. Das bedeutet, daß apathogene Keime der Darmflora, wie coliforme Bakterien, ihre Antibiotikaresistenz auf pathogene Keime, z.B. Salmonellen, übertragen können (WATANABE und LYANG 1962). Eine derartige Übertragung scheint auch KNOTHE (1967) dem seit 1963 sprunghaften Ansteigen der Antibiotikaresistenz bei Salmonella - Stämmen - vor 1963 = 2%, 1966 = 25% resistenter Stämme - als Ursache zuschreiben zu können.

Die Auffassung von BRÜGGEMANN (1955), JAHN(1956), KALICH und MERKENSCHLAGER (1957 und 1958), KNOTHE (1958) und MERKENSCHLAGER (1965), der nutritive Einsatz von Antibiotika werfe keine nennenswerten Resistenzprobleme auf, glaubt LEBEK (1972) damit erklären zu können, daß das Wesen der R-Faktoren-Resistenz seinerzeit noch weitgehend unbekannt war. Nach BULLING und STEPHAN (1970, 1971 und 1972) vermögen sich durch Antibiotikafütterung sehr wohl resistente Keime zu entwickeln, wie an Hand von Modellversuchen bei Schweinen sowohl für Tetracycline (20 ppm Futterzusatz) als auch für Chloramphenicol (20 ppm Futterzusatz) nachgewiesen werden konnte. Da R-Faktoren bei gramnegativen Darmbakterien Resistenzeigenschaften von einer Stärke zu bewirken vermögen, die auch von therapeutischen Dosen nicht durchbrochen werden kann, ist die Annahme der damaligen Befürworter der AB-Fütterung nach Auffassung von LEBEK (1972) nicht eingetroffen.

Obwohl die Zunahme resistenter Keime auch durch die notwendige therapeutische Anwendung der Antibiotika in hohen Dosen verursacht wird, muß dennoch als gesichert angesehen werden, daß der ständige Gebrauch dieser Arzneimittel im Rahmen der Tierernährung der weiteren Ausbreitung resistenter, hochpathogener Keime, insbesondere von antibiotikaresistenten Salmonellabakterien, Vorschub leistet.

Dieser Erkenntnis trägt die Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung der Zusatzstoffe in Tierernährung und Tierhaltung in ihrer Mitteilung III vom August 1968 (3) Rechnung. Sie schlägt vor, Penicillin nicht mehr als Zusatzstoff zu Futtermitteln zuzulassen und die Tetracycline sowie Chloramphenicol während einer Übergangszeit von 3 bis 4 Jahren durch neue, nur zum

Einsatz in der Tierernährung entwickelte antibiotische Stoffe, die frei von unerwünschten Nebenwirkungen sind, zu ersetzen. Nach LEBEK (1970) ließe sich diese Übergangszeit abkürzen, da mit Flavomycin und Bacitracin Antibiotika der gewünschten Art bereits vorhanden sind, er betont aber zugleich die Notwendigkeit einer auch weiterhin ständigen Kontrolle dieser bislang unbedenklich erscheinenden Stoffe. Sollten auch gegen sie resistente Determinanten entdeckt werden, so müßten entsprechende Einschränkungen vorgenommen werden.

3. . Verhalten der Antibiotika im Tierkörper

Die Untersuchung über das Verhalten der Antibiotika im tierischen Organismus hat in zweifacher Hinsicht Bedeutung. Sie trägt einmal zur Aufklärung ihres Wirkungsmechanismus bei. Zum anderen bildet sie die Grundlage für die Beurteilung der Frage, ob, in welchem Umfang und in welchen Teilen des tierischen Organsimus mit einer Rückstandsbildung nach Antibiotikazufuhr zu rechnen ist, die über das rückstandshaltige Lebensmittel zu gesundheitlich schädlichen Folgen beim Menschen führen kann.

Rückstandsbildung von Antibiotika in Körpergeweben hängt von der Struktur dieser Stoffe, dem Applikationsweg, der Dauer der Verabreichung, der Dosis sowie von Geschwindigkeit und Grad des Abbaues und von der Exkretionsrate ab (LIENERT 1970).

Über die Dauer meßbarer Antibiotika-Konzentrationen im Blut vom Hund und von den schlachtbaren Haustieren Rind, Schwein und Schaf liegt eine Vielzahl von Untersuchungen vor, von denen nur einige als Orientierungsdaten in der Tabelle 3 aufgeführt werden.

Bei Untersuchungen an Hunden konnte Hahn (1959) trotz gleicher Dosis deutliche Unterschiede im Verhalten von Penicillin in wäßriger und öliger Lösung feststellen. Tardomyocel war 6 mal so lange nachweisbar wie Procain-Penicillin. Eine Erhöhung der Dosis brachte eine Verlängerung des Blutspiegels mit sich, eine die Resorption erschwerende Applikation (s.c.) hatte mindestens den gleichen Effekt. Tetracyclin entsprach in der Ausscheidungsdauer dem wäßrigen Penicillin.

Tabelle 3

Antibiotika - Blutspiegelwerte nach unterschiedlicher Applikation

Autor	Antibiotikum	Tierart	Dosis/kg KGW und Applikationsart	Dauer des Blutspiegels (Spiegelendwert)
HAHN (1959)	Procain-Penicillin	Hd.	10 000 IE i.m.	8-12 Std.
			10 000 IE s.c.	12-24 Std.
			20 000 IE s.c.	24 Std.
	Tardomyocel		10 000 IE i.m.	72 Std. (0,17 IE)
	Tetracyclin		5 mg i.m.	12 Std. (0,5 - 2,0 mcg)
VÖHRINGER (1957)	Streptomycin	Rd.	5 mg i.m.	56 Std.
		Schw.	5 mg s.c.	18 Std.
PILZ und KAUFMANN (1956)	Tardomyocel	Rd.	8 000 IE i.m.	72 Std.
			16 000 IE i.m.	144 Std.
MITSCHERLICH (1960)	N-N Dibenzyläthylendiamin-di-Penicillin G	Schf.	8 000 IE s.c.	5 Tage
			16 000 IE s.c.	7 Tage
			24 000 IE s.c.	12 Tage
	Penicillin G + Procain-Penicillin		5 000 IE s.c.	5 Tage
			10 000 IE s.c.	6 Tage
			20 000 IE s.c.	8 Tage
HØGH und RASMUSSEN (1964)	Oxytetracyclin	Rd.	2 mg i.v.	48 Std.
			4 mg i.v.	48 Std.
SLUZEWSKI und KINKA (1965)	Debecillin	Rd.	5 000 IE i.m.	84 Std.
FORTUSNYI und EZOVA (1966)	Chlortetracyclin	Schw.	20 mg oral	15 Std.
ENGLISH und SEAWRIGHT (1961)	Chloramphenicol	Schw.	25 mg oral	12 Std. (0,19 µg)
			25 mg i.m.	12 Std. (0,40 µg)

PILZ und KAUFMANN (1956) konnten in ihren Versuchen feststellen, daß eine Erhöhung der Injektionsdosis von Tardomyocel bei allen Tieren zu einer Verlängerung des Blutspiegels führte, insbesondere, wenn die Resorptionsfläche durch Verteilung der Gesamtdosis auf mehrere Injektionsstellen vergrößert wurde. MITSCHERLICH (1960) bestätigte den Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkungsdauer bei Untersuchungen an Schafen. ENGLISH und SEAWRIGHT (1961) sahen einen deutlichen Unterschied zwischen parenteraler und oraler Verabreichung von Chloramphenicol bei Schweinen. Bei gleicher Dosis lag der 12-Stunden-Spiegelwert des oral verabreichten Chloramphenicols um die Hälfte niedriger als der des parenteral verabreichten. Von Ergebnissen mit Tetracyclinen berichten HØGH und RASMUSSEN (1964) für Rinder und FORTUSNY und EZOVA (1966) für Schweine, von Ergebnissen mit Streptomycin VÖHRINGER (1957) für Rind und Schwein. Die Tatsache, daß HØGH und RASMUSSEN keine dosisabhängige Spiegelverlängerung feststellten, ist sicher auf die intravenöse Applikationsart zurückzuführen.

Die in Tabelle 3 aufgeführten Werte geben einen Hinweis auf die Verweildauer der Antibiotika im tierischen Organismus nach unterschiedlicher Applikationsart und Dosis. Sie müssen als Mindestzeiten angesehen werden, da sie aus Untersuchungen des Blutes stammen. Wie SLUZEWSKI und KINKA (1965) in Untersuchungen am Rind zeigten, war das i.m. applizierte Antibiotikum Debecillin im Blut 84 Stunden nachzuweisen. In den Organen Niere, Leber und Galle dagegen gelang der Nachweis noch bis zu 144 Stunden post applicationem, s. Tabellen 3 und 7. Eine von KILLIAN(1951) eine Stunde p.i. am Hund durchgeführte Penicillinbilanz ergab in verschiedenen Geweben

unterschiedliche Konzentrationen des injizierten Antibiotikums, s. Tabelle 4.

Tabelle 4

Penicillinbilanz bei einem Hund eine Stunde nach Injektion von 128 000 IE (KILLIAN 1951)

Organ	Konzentrationseinheiten /g bzw. ccm
Niere	17,38
Galle	6,65
Leber	4,77
Milz	1,89
Haut	6,6
Fettdepot	1,8
Darm mit Schleimhaut	9,0
Gesamtblut	2,0

Deutlich wird hierbei die höhere Konzentration in den Geweben, die als stoffwechselaktiv gelten und zur Eliminierung von Abbauprodukten bzw. körperfremden Stoffen befähigt sind, insbesondere in der Niere.

Nach den bisher vorliegenden Berichten ist nur für die Tetracycline eine Gewebeaffinität, die zu einer wochenlangen Speicherung nach dem Absetzen der Antibiotika im Knochengewebe führt, hinreichend gesichert (BRÜGGEMANN, LÖSCH, MERKENSCHLAGER und OFFERDINGER 1966, MARTEN, BRONSCH und LÜDERS 1966, KNOTHE 1966). Die Versuche wurden vorwiegend an Hühnern, aber auch an Schweinen und Kälbern durchgeführt. Tabelle 5 zeigt am Beispiel von Küken, die 4 Wochen lang Aureomycin mit dem Futter

erhalten hatten, wie lange Zeit Tetracycline nach Absetzen der Zufuhr in beachtlicher Menge im Knochengewebe nachgewiesen werden konnten.

Tabelle 5

Alter in Wochen	Anzahl der Tiere	CTC abgesetzt seit Wochen	µg CTC/g Knochen
4	10	0	3,0
5	10	1	1,7
6	10	2	0,3
7	10	3	0,3
8	10	4	0,3

Aus den Befunden in Tabelle 6 wird aber deutlich, daß die Resorptionsfähigkeit für Tetracycline, gemessen an der Konzentration im Knochengewebe, beim Schwein fast viermal und beim Kalb fast siebenmal größer ist als beim Huhn. Das in den genannten Versuchen (BRÜGGEMANN, LÖSCH, MERKENSCHLAGER und OFFTERDINGER 1966) in Knochen von Schlachttieren nachgewiesene Tetracyclin wurde weder in seiner Menge noch in seiner Aktivität durch Kochen und Braten beeinträchtigt.

Tabelle 6

Tierart	Schlachtgewicht in kg	CTC-Konzentration in mg/kg Futter	Mittlere tägliche CTC-Aufnahme/kg Körpergewicht in mg	CTC-Aktivität im Knochen in µg/g
Huhn	0,9-1,0	10 Geflügelmast-alleinfutter	0,7	3,2
	0,9-1,0	20	1,4	5,3
Schwein	100	20/10 Schweinemast-alleinfutter	0,37	5,7
	100	20	0,5	14,0
Kalb	110	80 Milchaustauschfutter	1,5	35,5

Wie SLUZEWSKI und KINKA (1965) zeigten, bestehen zwischen der Zeit, in der Antibiotika im Blut und dem Zeitraum, in dem Antibiotikaaktivitäten in anderen Geweben nachgewiesen werden, erhebliche Unterschiede. In Tabelle 7 werden die Werte verschiedener Autoren zusammengefaßt, die unter Einhaltung unterschiedlicher Zeitabstände zwischen therapeutischer Applikation und Schlachtung, Antibiotika in verschiedenen Geweben von Schlachttieren nachgewiesen haben. Diesen Angaben ist zu entnehmen, daß bei üblichen therapeutischen Dosen Zeitspannen von 24 Stunden zwischen letzter Applikation und Schlachtung für alle Antibiotika sichere positive Nachweise ermöglichen. Der Nachweis gelingt allerdings in allen Geweben nicht mit gleicher Häufigkeit. Es zeigt sich wiederum, daß besonders in den stoffwechsel- und ausscheidungsaktiven Organen, in Niere und Leber, die

höchsten Quoten angetroffen werden. Die Zeit, nach der Antibiotika in den Geweben nicht mehr nachgewiesen werden, erwies sich als abhängig von Art und Dosierung des jeweiligen Antibiotikums.

In welchem Umfang Antibiotika nach nutritiver Dosierung nachweisbare Konzentrationen im Gewebe von Schlachttieren erreichen, wird aus der Tabelle 8 ersichtlich. Aureomycin wird unter Berücksichtigung unterschiedlicher täglicher Aufnahme und des verschiedenen Zeitpunktes der letzten Verabreichung sowohl beim Schwein als auch beim Kalb in Niere, Leber und auch in der Muskulatur nach der Schlachtung nachgewiesen. Zinkbacitracin konnte unter diesen Bedingungen bisher nicht nachgewiesen werden.

Wenn die bisherigen Kenntnisse über die Verweildauer der einzelnen Antibiotika im tierischen Organismus in Abhängigkeit von der zugeführten Dosis, dem Zeitraum der Applikation und der Zeitspanne zwischen letzter Verabreichung und Schlachtung auch noch recht lückenhaft sind, so wird doch recht deutlich, daß der Antibiotikanachweis in den Geweben mit hoher Stoffwechselaktivität am ehesten gelingt. Es erscheint daher zweckmäßig, diese Gewebe als Untersuchungsmaterial für den Nachweis von Antibiotika im Schlachtkörper heranzuziehen.

Tabelle 7

Postmortaler Nachweis von Antibiotika in Körpergeweben nach intravitaler Applikation in therapeutischer Dosierung

Autor	Antibiotikum	Tierart	Dosierung und Applikationsart	Zeit d. Applikation vor Schlachtung	Gewebe					
					Bl	Ni	Le	Mu	Mu	Ga
KOTTER et al. (1959)	Penicillin	Schw.	500000 E i.m.	1 Tag	o	+	o	o	o	
SCHULZ (1962)	"	"	"	1 Tag	o	+	+	o	+	o
SLUZEWSKI KINKA (1965)	Kristall-Penicillin	Rd.	500 E/ KGW i.m.	12 Std.	+	+	+	o	+	+
				15 Std.	+	+	+	o	-	+
				18 Std.	-	+	+	o	-	+
				24 Std.	-	-	+	o	-	+
				36 Std.	-	-	-	o	-	-
	Debecillin		5000 E kg KGW i.m.	18 Std.	+	+	+	+	+	+
				24 Std.	+	+	+	o	-	+
				84 Std.	+	+	+	o	-	+
				96 Std.	-	+	+	o	-	+
				144 Std.	-	+	+	o	-	-
				196 Std.	-	-	-	-	-	-
			2000 E kg KGW	72 Std.	+	+	+	o	+	+
				84 Std.	+	+	+	o	-	+
				120 Std.	-	+	+	o	-	+
				168 Std.	-	+	+	o	-	+
				192 Std.	-	-	-	o	-	-
PI NING (1962)	Aquacillin (Procain-Penicillin G + gepuffertes Penicillin G (3 :1)	Schw.	800000 E i.m.	24 Std.	o	+	o	o	o	o
				48 Std.	o	-	o	o	o	o
				72 Std.	o	-	o	o	o	o
KOTTER et al. (1959)	Aureomycin	Kalb	1000mg p.o.	24 Std.	o	+	o	o	o	o
			1500mg	36 Std.	o	+	o	o	o	o
MEYN et al. (1960)	"	Kalb	"	36 Std.	+	+	+	+	+	+

Zeichenerklärung: + = positiv
- = negativ
o = nicht untersucht

Tabelle 8

Postmortaler Nachweis von Antibiotika in Körpergeweben nach intravitaler Applikation in nutritiver Dosierung

Autor	Antibiotikum	Tier-art	tägl. Dosis /kg Futter	Zeitraum der Verabreichung	letzte Applikation vor Schlachtung	Nachweis in Geweben			
						Ni	Le	Mi	Mu
LIEBSCHER (1956)	Aureomycin	Schw.	200 mg	3 Wochen		o	+	o	-
			2000 mg	"		+	+	o	+
MEYN et al.(1960)	"	Kalb	80- 90 mg	"		+	+	o	-
CORETTI (1960)	"	"	20- 66 mg	7 Wochen		+	+	o	-
KELCH (1960)	"	Schw.	32 mg	Längere Zeit		+	+	o	+
SCHULZ (1962)	"	Kalb	80 mg	" "		+	-	o	-
MEYER (1968)	Zink-Bacitracin	Rd.	100 mg	196 Tage	30 Std.	-	-	o	-
			200 mg	182 Tage	14 Std.	-	-	o	-
			200 mg	196 Tage	30 Std.	-	-	o	-
LÖSCH und LADANY (1972)	"	Schw.	80 mg			-	-	o	-
			800 mg			-	-	o	-
SCHMIDT und WOLTERSDORF (1972)	CTC	Kalb	100 mg			-	-	o	-
			1000 mg			-	-	o	-
	OTC		80- 120 mg		2 Tage	-	+	o	-
	OTC		80- 120 mg		12 Std.	-	+	o	-
	Zink-Bacitracin		80- 500 mg			-	-	-	-
	OTC und CTC		80- 120 mg		4,7,9 Tage	-	-	o	-

4. Biologische Hemmstoffnachweis-Methoden

Die biologischen Methoden zum Nachweis von Hemmstoffen in Fleisch stellen mikrobiologische Hemmstoffteste dar, bei denen mit Hilfe von Testkeimen der Hemmstoffgehalt im Probenmaterial indirekt nachgewiesen wird. Eine Einteilung der Verfahren kann nach MEYER, THIEL und WEIS (1969) auf Grund der Aggregatzustände der Nährböden vorgenommen werden:

1. Verfahren mit flüssigem Nährboden,

2. Verfahren mit festem Nährboden.

Zu 1)

Bei diesen für flüssiges Untersuchungsmaterial geeigneten Verfahren beeinflussen die aus dem Untersuchungsmaterial in den flüssigen Nährboden gelangten Hemmstoffe die Entwicklung von Testkulturen, deren dann gehemmte Stoffwechselaktivität durch das Ausbleiben der Reduktion zugesetzter Indikatoren nachgewiesen werden kann. Ausbleibende Reduktion weist auf das Vorhandensein von Hemmstoffen hin. Als Indikatoren dienen unter anderem Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC), Methylenblau, Resazurin und Lackmus (PICHNARCIK, WENZEL und GISSKE 1969).

Zu 2)

Bei den Verfahren mit festen Nährböden diffundieren die Hemmstoffe aus aufgebrachten Gewebeproben radial in den Agar (Agar-Diffusionstest) und hemmen in ihrem Ausbreitungsbereich die in dem Nährboden befindliche, noch nicht ausgewachsene Testkultur bei der nachfolgenden Bebrütung, so daß um die Organproben Hemmhöfe sichtbar werden. Diese Art des Hemmstoff-Nachweises hat sich als allgemeiner Hemmstoff-

Test (A.H.-Test) wegen seiner einfachen Durchführbarkeit im Routine-Labor durchgesetzt. Für seine Ausführung bedarf er zweier Voraussetzungen, und zwar des festen Nährbodens als Grundlage für die Hemmstoffdiffusion und das Keimwachstum und eines geeigneten, gegenüber den relevanten Antibiotika optimal empfindlichen Bakterienstammes als Indikator.

Nach der Art der Aufbringung des Untersuchungsmaterials auf die Nährböden können fünf Verfahrensweisen unterschieden werden :

a) Gefrierblockverfahren nach GARTSIDE (1960),
b) Plättchenverfahren nach KELCH und CORETTI (1959),
c) Lochtestverfahren nach CORETTI (1959),
d) Zylinderverfahren nach OBERZILL (1962),
e) Auflege-Methode ohne Vorbereitung des Materials nach LORENZEN (1967), NASSAL und NIEPER (1971).

Zu a)

Für das Gefrierblockverfahren werden aus gefrorenem Untersuchungsmaterial gestanzte Blöckchen in entsprechende Löcher des Nähragars, der zuvor mit Testkeimen beimpft wurde, eingelegt.

Zu b)

Beim Plättchenverfahren werden Fließpapierplättchen in Einschnitte der Muskel- und Organproben gelegt oder mit Extrakten aus diesen Proben benetzt und dann auf die mit Teststämmen beimpften Nährböden gebracht. Die Größe der Hemmzonen ist von der aufgesogenen Antibiotikamenge im Plättchen abhängig (KÄFERSTEIN 1964). Es werden verschiedene Durchmesser des Plättchens und unterschiedliche Aufsaugzeiten beschrieben (KELCH und CORETTI 1959, KLIMA 1966).

Zu c)

Das Lochtestverfahren dient zum Nachweis von Hemm-

stoffen in Flüssigkeiten, z. B. in Galle. Die zu untersuchende Flüssigkeit wird in vorgestanzte Löcher des beimpften Nährbodens einpipettiert und diffundiert von dort in das Nährboden-Testkultur-Gemisch.

Zu d)

Beim Zylinderverfahren werden aus dem Nährboden Zylinder von 10 mm Länge und 6 mm Durchmesser ausgestanzt, in die ebenso wie beim Lochtest Flüssigkeiten einpipettiert werden.

Zu e)

Bei Anwendung der Auflege-Methode werden Probestückchen aus dem zu untersuchendem Material auf den ebenen, Testkeime enthaltenen Agar gelegt.

Die als Nachweis von AB im untersuchten Gewebe dienende Hemmzonenbildung in den genannten Verfahren wird besonders von der Art der Testkeime und des anwesenden Antibiotikums sowie von der Beschaffenheit des Nährbodens beeinflußt.

Einfluß der Testkeime

Von den überwiegend zur Hemmstoffuntersuchung herangezogenen Testkeimen, nämlich Bac. subtilis, Bac. cereus und Staph. aureus (KELCH und CORETTI 1959, KELCH, CORETTI 1960, · von SPROCKHOFF 1960, CORETTI 1961, SCHAAL 1961, FORSCHNER 1962, KÄFERSTEIN 1964, KIND 1966, LORENZEN 1967, BONFERT und BERRANG 1969, MEYER, THIEL und WEIS 1969, PICHNARCIK, WENZEL und GISSKE 1969, GISSKE, WENZEL, PICHNARCIK, SCHAPER und ENNEN 1970, SCHAPER 1970, WENZEL 1971), hat sich der Bac. subtilis als der empfindlichste erwiesen. Er zeigt die größten Hemmzonen (MEYER et al. 1969, BONFERT und BERRANG 1969,

GISSKE 1970).

Von SCHAAL und WENZEL (1972) wurden 23 Testkeime auf die Empfindlichkeit gegenüber Chloramphenicol, Bacitracin, DHS, Penicillin G, Tetracyclinchlorid, OTC, CTC und Flavomycin untersucht,und als Testkeime zur Erfassung von Antibiotika-Rückständen im Fleisch wurden folgende Keime empfohlen: 1. Bac. subt. Bremen, 2. Bac. subt. 165, 3. Bac. subt. ATCC 6633, 4. Bac. subt. BGA. Wegen seiner besonderen Empfindlichkeit gegenüber Chloramphenicol und Bacitracin wird von den Autoren für künftige Routineuntersuchungen die Verwendung von Bac. subt. 165 bei einer Bebrütungstemperatur von 37°C vorgeschlagen.

Den Einfluß der Bakterienmenge auf die Größe der Hemmzonen beschrieben PICHNARCIK et al. (1969) und SCHAPER (1970). Danach nimmt die Hemmhofgröße mit steigender Keimzahl ab. Nach GERLACH (1967) erschöpft sich die hemmende Wirkung des Untersuchungsmaterials um so früher und die resultierenden Hemmzonen werden um so kleiner, je schneller die Testkeime wachsen und je größer der Keimgehalt des Inokulums ist. Dennoch muß die Keimdichte so groß sein, daß die Ausbildung eines Hemmhofes deutlich in Erscheinung tritt und ohne Schwierigkeiten abgelesen werden kann.

Einfluß der Beschaffenheit des Nährbodens und der Art des Antibiotikums

Eine unterschiedliche Agar-Konzentration (1%, 1,5%, 2%) ergibt bei eindeutig positivem Material keine signifikanten Unterschiede. Bei schwach positivem Material hingegen können vereinzelt Abweichungen

festgestellt werden, weil die weichere Konsistenz des 1%igen Agars zu einer schnelleren Diffusion und damit zu einer größeren Hemmzone führt als 1,5 oder 2%iger Agar (MEYER et al. 1969).

Die Schichtdicke des Nährbodens hat nach GERLACH (1967) nur untergeordnete Bedeutung für die Ausbildung der Hemmzonen. Nach Auffassung von KISSLING (1960) jedoch nimmt die Empfindlichkeit der Methode mit Verminderung der Agartiefe zu, da die Diffusion eher zweidimensionalen Charakter annimmt. Er empfiehlt 1,7 mm als optimale Agarschichttiefe. Auch SCHAPER (1970) konnte in Untersuchungen bestätigen, daß mit Verminderung der Agartiefe die Empfindlichkeit der Agardiffusionsmethode zunimmt.

Außer der Konzentration der Antibiotika ist ihre arteigene Diffusionsgeschwindigkeit für die Hemmzonengröße maßgebend (OBERZILL 1967). Die Diffusionsgeschwindigkeit von Tetracyclinen, Penicillin und Chloramphenicol ist relativ hoch. Daher werden hier bei empfindlichen Keimen auch recht große Hemmzonen beobachtet. Neomycin, Polymyxin und Bacitracin diffundieren wesentlich langsamer. Die Hemmzonen sind deshalb bei gleicher Empfindlichkeit der Testkeime kleiner (GERLACH 1967). Ein Ausgleich für die unterschiedliche Diffusionsgeschwindigkeit der einzelnen Antibiotika ist durch Vordiffusion des Untersuchungsmaterials zu erreichen (BONFERT und BERRANG 1969, FORSCHNER 1962, KLIMA 1966). Hierzu werden die mit Untersuchungsmaterial beschickten Platten bei Temperaturen unter dem Wachstumsoptimum der Testkeime, im allgemeinen im Kühlschrank bei +3 bis +5°C, bis zu 5 Stunden aufbewahrt, nach KISSLING (1960) eine Stunde, nach MEYER et al. (1969) drei und nach FORSCHNER (1962) fünf Stunden.

Die optimale Wirkung der einzelnen Antibiotika liegt, wie WALTER und HEILMEYER (1965) angeben, in

verschiedenen pH-Bereichen, so daß auch der pH-Wert des Nährbodens die Hemmzonengröße beeinflußt:

Antibiotikum	Optimaler pH-Wert
Penicillin G	6,0 - 6,5
Streptomycin-Dihydrostreptomycin	7,5 - 8,0
Tetracycline	5,5 - 7,3
Chloramphenicol	2,0 - 9,0
Erythromycin-Oleandomycin	8,0 - 8,5
Neomycin-Kanamycin	7,6 - 8,0
Polymyxin B	6,5 - 7,5

Bereits kleinere Abweichungen vom pH-Wirkungsoptimum verringern die Hemmzonengröße deutlich (GERLACH 1967, OBERZILL 1967). PICHNARCIK, WENZEL und GISSKE (1969) fanden in ihren Untersuchungen, daß die Tetracycline und Penicillin im sauren Bereich bei pH 6 größere Hemmhöfe aufweisen als im alkalischen bei pH 8. Erythromycin, Neomycin, Oleandomycin, Streptomycin und Sulfonamide dagegen hatten größere Hemmhöfe im basischen pH-Bereich bei pH 8. Bei Bacitracin und Chloramphenicol war dieser Einfluß weniger deutlich zu erkennen. Die Autoren folgern aus ihren Befunden, daß zum Hemmstoffnachweis immer jeweils eine Platte mit pH 6 und eine Platte mit pH 8 benutzt werden sollte.

II. Eigene Untersuchungen

1. Material

In der Zeit vom Juli bis November 1972 wurden Proben von 1378 Tieren, die klinisch gesund waren und auch nach der Schlachtung auf dem Schlachthof Berlin-Spandau keinen Grund zur Beanstandung gaben, untersucht.

Von 1015 Schweinen mit einem durchschnittlichen Lebendgewicht von 100 kg stammten 570 aus Westdeutschland, 130 aus Mitteldeutschland, 95 aus Belgien und 220 Tiere aus Holland. Die 256 untersuchten Rinder im Alter von etwa zwei Jahren hatten ein durchschnittliches Lebendgewicht von 450 kg. 119 kamen aus Westdeutschland und 137 aus Mitteldeutschland. Die Kälber im Alter von 10 bis 15 Wochen stammten fast ausschließlich aus Westdeutschland.

Von jedem Tier wurden unmittelbar nach dem Schlachten Proben aus Niere, Leber und Muskulatur entnommen. Außerdem wurden von 10 Kälbern während der Schlachtung unter sterilen Kautelen Harnproben gewonnen. Alle Proben wurden 3 bis 5 Stunden nach der Entnahme angelegt.

2. Methodik

Das entnommene Material wurde nach dem vom ALTS (Arbeitskreis lebensmittelhygienischer tierärztlicher Sachverständiger) empfohlenen mikrobiologischen Verfahren, dem sogenannten "Allgemeinen Hemmstofftest", wie er von LEVETZOW (1971) beschrieben wurde, untersucht.

Nährmedium

Als Nährmedium wurde der Trockennährboden Standard II, Nähragar der Firma Merck, verwendet und für den Doppelansatz jeweils auf pH 6,0 und pH 8,0 eingestellt.

Herstellung der Bakteriensuspension

Als Testkeim diente Bac. subtilis BGA. Zur Gewinnung der für die Einsaat benötigten Testkultur wurde Nähragar in Roux-Kulturschalen nach massiver Ösenbeimpfung 10 Tage lang bei +30°C bebrütet, um so sicher zu einer Sporengewinnung zu gelangen. Danach erfolgte die Keimabschwemmung mit 10 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung. Die so gewonnene Suspension wurde zehn Minuten bei 3000 Upm zentrifugiert. Nach Dekantieren des Überstandes wurde mit 10 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Nach einem abermaligen Zentrifugieren wurde der Überstand erneut abgegossen und der Bodensatz mit 10 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Nach kräftigem Schütteln wurde die Suspension zur Abtötung der vegetativen Formen 30 Minuten bei +70°C im Wasserbad erhitzt. Die so erhaltene Sporensuspension wurde auf 10^7 Sporen pro ml eingestellt und im Kühlschrank bei einer Temperatur von etwa +3 bis +5°C aufbewahrt.

Herstellung des Nährbodens

Zur Präparation des Nährbodens wurden 0,5 ml der auf 10^7 Sporen pro ml eingestellten Suspension zu 500 ml eines auf 50°C herabgekühlten flüssigen Agars gegeben. Nach kräftigem Schütteln wurden die Platten so gegossen, daß die Schichtdicke etwa 2 mm betrug.

Auflegen des Materials und Bebrütung des Nährmediums

Auf die Platten wurden im Doppelansatz (pH 6,0 und pH 8,0) in etwa erbsengroßen Stücken Proben von Niere, Leber und Muskulatur aufgelegt. Zur Untersuchung des Harns wurde je ein Tropfen auf Fließpapierplättchen mit einem Durchmesser von 6 mm geträufelt. Die Bebrütung der Platten erfolgte 18 Stunden bei +30°C.

Auswertung der Untersuchungsplatten

Zur Auswertung wurde der Abstand zwischen dem Rand des aufgelegten Gewebes bzw. Fließpapierplättchens und dem Beginn des Subtiliswachstums in mm gemessen. Hemmzonen, die durchgehend >1 mm waren, wurden als positiv bewertet.

3. Ergebnisse

Die Untersuchungsbefunde wurden in den Tabellen 9 bis 14 niedergelegt. Außer dem Gesamtergebnis für jede Schlachttierart, s. Tabelle 9, wurden auch die aus jedem der drei untersuchten Gewebearten - Niere, Leber, Muskulatur - ermittelten Ergebnisse gesondert erfaßt und verglichen, s. Tabellen 9a bis 9c.

Die Abhängigkeit des Nachweises von Hemmstoffen in Gewebeproben vom pH-Wert des verwendeten Nährbodens zeigen die Tabellen 10a bis 10 c. In ihnen wurden zugleich auch die im Einzelfall gemessenen Hemmhofgrößen wiedergegeben. Die Ergebnisse von 10 Kälbern, die auch die Befunde des zusätzlich untersuchten Harns enthalten und an drei aufeinanderfolgenden Tagen vom gleichen Ausgangsmaterial erzielt worden sind, wurden in Tabelle 11 dargestellt. Schließlich wurden die Gesamtergebnisse jeder Tierart auch nach Herkunft der untersuchten Schlachttiere aufge-

schlüsselt, wie es die Tabellen 12a bis 14 zum Ausdruck bringen.

Von allen 1015 untersuchten Schweinen erwiesen sich 29, d.s. 2,86%, als hemmstoffhaltig. In 27 Fällen oder zu 93,1% hätte der insgesamt positive Befund also allein aus der Untersuchung der Nieren erhoben werden können. Dagegen erwiesen sich die Leberproben nur zehnmal, d.s. 0,98%, als positiv und die Muskelproben hatten sogar stets ein negatives Ergebnis.

Von 256 Rindern waren nur 2, d.s. 0,78%, hemmstoffpositiv. In beiden Fällen waren die Nierenproben und einmal auch die Leber positiv. In den Muskelproben konnten Hemmstoffe nicht nachgewiesen werden.

In ihrer Höhe bemerkenswert erscheinen die Befunde von Kälberproben. Von den 107 untersuchten Kälbern waren nicht weniger als 59 Tiere, d.s. 55,14%, hemmstoff-positiv. Allein 57 mal zeigten die Nieren und 56 mal die Lebern eine ausgeprägte Hemmhofbildung. Selbst die Muskelproben erwiesen sich 43 mal als eindeutig positiv.

Bei allen Schlachttieren wurden die meisten positiven Befunde aus dem Nierengewebe erhoben. Bei Schweinen, Rindern und Kälbern hätten allein durch die Untersuchung des Nierenparenchyms 93,1%, 100% bzw. 96,6% aller insgesamt hemmstoffpositiven Ergebnisse ermittelt werden können. Im Lebergewebe lag der Anteil positiver Befunde bei Schweinen und Rindern eindeutig niedriger. Nur 34,5% bzw. 50% aller positiven Ergebnisse hätten mit der alleinigen Überprüfung des Leberparenchyms ausfindig gemacht werden können.

Beim Kalb waren die Verhältnisse anders. Der Anteil hemmstoffhaltiger Leberproben war mit 56 fast ebenso hoch wie in der Niere mit 57. Selbst im Muskelgewebe, das bei Schwein und Rind stets negativ war, konnte mit 43 Fällen in 72,9% aller positiven Befunde ein Hemmstoffgehalt nachgewiesen werden.

Der pH-Wert des Nährbodens hatte, wie aus den Tabellen 10a bis 10c zu entnehmen ist, sowohl auf den Anteil positiver Befunde je Organ als auch auf die Hemmzonengröße deutlichen Einfluß. Mit einer Ausnahme beim Rind war der Anteil positiver Ergebnisse bei pH 6,o regelmäßig höher als bei pH 8,o. Dieser Einfluß war in der Niere am wenigsten ausgeprägt. Das Verhältnis der positiven Befunde von pH 6,o zu pH 8,o betrug beim Schwein 22: 20, beim Rind 2: 2 und beim Kalb 56: 38. Deutlicher erschienen die unterschiedlichen Befunde in der Leber, beim Schwein 10: 4, beim Rind 1: 0 und beim Kalb 55: 30. Besonders eindrucksvoll zeigte sich der fördernde Einfluß des sauren Nährboden-pH-Wertes in der Muskulatur, in der nur beim Kalb positive Ergebnisse ermittelt werden konnten. Bei pH 6,o wurden 43 mal Hemmhöfe gesehen, bei pH 8,o nur 7 mal.

Trotz des für die hier durchgeführten Untersuchungen scheinbar weniger günstigen alkalischen pH-Wertes von 8,o wurden einige Fälle registriert, in denen nur bei diesem pH-Wert das Ergebnis positiv war. Bei Kälbern waren je einmal die Niere und die Leber positiv, bei Schweinen 5 Nieren. Das entspricht 3,39% aller hemmstoffpositiven Schweine. Daraus geht hervor, daß durch den Doppelansatz die Zahl positiver Befunde vermehrt werden konnte.

Die Hemmhöfe erreichten in den meisten Fällen Größen zwischen 1 und 2 mm. Nur in 2 Leber- und einer Nierenprobe von Kälbern wurde ein 3 mm großer Hemmhof gemessen. Entsprechend den bei pH 6,o häufiger positiven Ergebnissen war bei dieser pH-Einstellung auch die Hemmhofgröße umfangreicher als bei pH 8,o . Während beispielsweise beim Kalb in der Niere, der Leber bzw. der Muskulatur in 17, 12 bzw. 7 Fällen bei pH 6,o 2 mm große Hemmzonen gemessen werden konnten, wurde diese Hemmhofgröße

bei pH 8,0 in der Niere überhaupt nicht, in der Leber 6 mal und in der Muskulatur nur einmal registriert.

Von 10 Kälbern wurde zusammen mit den Organ- und Muskelproben auch Harn untersucht. Das Ergebnis dieser Untersuchung wurde in der Tabelle 11 dargestellt. Es zeigt deutlich, daß sich in allen Fällen positiver Gewebeproben auch der Harn als hemmstoffhaltig erweist. Die Gewebeproben dieser Kälber wurden im Kühlschrank bei +5°C aufbewahrt und am 2. bzw. 3. Tage erneut untersucht. Dabei konnte eine geringgradige Zunahme der Hemmhofgröße bei den 6 schon am 1. Tag positiven Kälbern beobachtet werden. Bei einem Kalb (Nr.8) konnten nach negativem Ergebnis am 1. Tage, am 2. und 3. Tage deutliche, wenngleich auch unter 1 mm liegende Hemmhöfe im Nieren- und Lebergewebe gemessen werden. Bei einem weiteren Kalb (Nr.5) wurde nach negativen Befunden an den beiden ersten Tagen bei dem 3.Ansatz in Leber und Muskulatur sogar ein eindeutiger Hemmhof von 2 bzw. 1 mm und damit ein positiver Befund erhoben.

In den Tabellen 12a - 14 wurden die untersuchten und auch die hemmstoffpositiven Tiere nach Herkunftsland, s. Tabellen 12a und 13, sowie Standort des Herkunftbestandes in Deutschland, s. Tabellen 12b und 14 und nach Transporteinheiten, aus denen die jeweilige Anzahl der untersuchten Tiere entnommen wurde, aufgegliedert. Daraus geht hervor, daß sich das Gesamtergebnis jeder einzelnen Tiergruppe aus Tieren unterschiedlich vieler Einzeltransporte zusammensetzt. Beim Schwein wurden Tiere aus 40, beim Rind aus 10 und beim Kalb aus 11 Einzeltransporten untersucht.

Bei den Schweinen, bei denen durchschnittlich 2,86% hemmstoff-positiver Tiere festgestellt worden waren, schwankten die Ergebnisse länderverschieden. Während sich die holländischen Schweine als frei von Hemmstoffen erwiesen, konnten aus mitteldeutschen 0,73%, aus belgischen 3,15% und aus deutschen Schweinen sogar

durchschnittlich 4,05% positiver Nachweise erzielt werden. Bei der Aufschlüsselung der untersuchten deutschen Schweine sowohl nach Standort der Herkunftsbestände im vorwiegend norddeutschen Raum als auch nach Transporteinheiten aus diesen Gebieten konnte gesehen werden, daß je Transport bis zu 20% positiver Tiere vorhanden waren. In gut einem Drittel aller Transporte, in 8 von 22, konnten hemmstoff-positive Tiere gefunden werden.

Bei Kälbern, die fast ausschließlich aus Westdeutschland stammten, waren insgesamt 55,1% hemmstoff-positiv. In den 11 verschiedenen Transporten wurden 9 mal zwischen 50,0% und 83,3% positive Kälber ermittelt. Nur in zwei Sendungen, d.h. in knapp 20% der Transporte, erwiesen sich alle untersuchten Tiere als hemmstoffrei.

Die beiden positiven Befunde bei Rindern sind bei Tieren erhoben worden, bei denen während der Fleischuntersuchung eine chronische Pneumonie festgestellt worden war.

Tabelle 9

Ergebnisse der hemmstoff-positiven Tiere

Tierart	Schwein	Rind	Kalb
untersuchte Tiere n=	1015	256	107
positive Tiere n=	29	2	59
% Anteil der positiven Tiere	2,86	0,78	55,14

Tabelle 9a

Ergebnisse aus Nierenproben

Tierart	Schwein	Rind	Kalb
untersuchte Nieren n=	1015	256	107
positive Nieren n=	27	2	57
positive Nieren bei pH 6 u. pH 8 n=	15	2	37
% Anteil der positiven Nieren	2,66	0,78	53,27

Tabelle 9b

Ergebnisse aus Leberproben

Tierart	Schwein	Rind	Kalb
untersuchte Lebern n=	1015	256	107
positive Lebern n=	10	1	56
positive Lebern bei pH 6 u. pH 8 n=	4	0	29
% Anteil der positiven Leber	0,98	0,39	52,34

Tabelle 9c

Ergebnisse aus Muskelproben

Tierart	Schwein	Rind	Kalb
untersuchte Muskulatur n=	1015	256	107
positive Muskulatur n=	0	0	43
positive Muskulatur bei pH 6 u. pH 8 n=	0	0	6
% Anteil der positiven Muskulatur	0	0	40,19

Tabelle 10

Ergebnisse, die auf den im Doppelansatz auf pH 6,0 und pH 8,0 eingestellten Nährböden jeweils erzielt worden sind, unter Angabe der Hemmhofgröße

a) Ergebnisse des Schweines

Organe	Positive Fälle bei pH-Wert insges.	6,0	8,0	Hemmzonengröße in mm >1 6,0	8,0	2 6,0	8,0	3 6,0	8,0
Niere	22	20		20	20	2	0	0	0
Leber	10	4		8	3	2	1	0	0
Muskulatur	0	0		0	0	0	0	0	0

b) Ergebnisse des Rindes

Organe	Positive Fälle bei pH-Wert insges.	6,0	8,0	Hemmzonengröße in mm >1 6,0	8,0	2 6,0	8,0	3 6,0	8,0
Niere	2	2		2	2	0	0	0	0
Leber	1	0		1	0	0	0	0	0
Muskulatur	0	0		0	0	0	0	0	0

c) Ergebnisse des Kalbes

Organe	Positive Fälle bei pH-Wert insges.	6,0	8,0	Hemmzonengröße in mm >1 6,0	8,0	2 6,0	8,0	3 6,0	8,0
Niere	56	38		38	37	17	0	1	1
Leber	55	30		41	24	12	6	2	0
Muskulatur	43	7		36	6	7	1	0	0

Tabelle 11

Untersuchungen von Gewebe- und Harnproben von zehn Kälbern an drei aufeinanderfolgenden Tagen

Nr.	Untersuchte Organe	Hemmzone in mm 1. Tag pH 6,0	pH 8,0	Hemmzone in mm 2. Tag pH 6,0	pH 8,0	Hemmzone in mm 3. Tag pH 6,0	pH 8,0
1	Niere	2,0	-	4,0	-	2,0	-
	Leber	2,0	-	2,0	-	2,0	-
	Muskulatur	-	-	1,5	-	1,5	-
	Harn	1,0	-	-	-	-	-
2	Niere	1,0	-	3,0	-	2,0	-
	Leber	1,5	-	2,5	-	2,5	-
	Muskulatur	-	-	-	-	-	-
	Harn	1,0	-	-	-	-	-
3	Niere	2,5	-	3,5	-	2,5	-
	Leber	-	-	3,0	-	-	-
	Muskulatur	-	-	-	-	-	-
	Harn	3,0	-	-	-	-	-
4	Niere	1,0	-	1,5	-	1,0	-
	Leber	-	-	1,0	-	1,0	-
	Muskulatur	-	-	-	-	-	-
	Harn	1,0	-	-	-	-	-
5	Niere	-	-	-	-	-	-
	Leber	-	-	-	-	2,0	-
	Muskulatur	-	-	-	-	1,0	-
	Harn	-	-	-	-	-	-
6	Niere	-	-	-	-	-	-
	Leber	-	-	-	-	-	-
	Muskulatur	-	-	-	-	-	-
	Harn	-	-	-	-	-	-
7	Niere	-	-	-	-	-	-
	Leber	-	-	-	-	-	-
	Muskulatur	-	-	-	-	-	-
	Harn	-	-	-	-	-	-
8	Niere	-	-	0,8	-	0,6	-
	Leber	-	-	0,6	-	0,8	-
	Muskulatur	-	-	-	-	-	-
	Harn	-	-	-	-	-	-
9	Niere	2,0	1,5	2,0	-	3,0	-
	Leber	1,5	-	2,0	-	2,0	-
	Muskulatur	1,0	-	2,0	-	2,0	-
	Harn	1,5	-	-	-	-	-
10	Niere	1,0	-	1,5	-	2,0	-
	Leber	1,0	-	1,0	-	1,5	-
	Muskulatur	0,5	-	1,0	-	1,0	-
	Harn	1,0	-	-	-	-	-

Tabelle 12

a) Herkunftsland der Schweine

Herkunftsland	Anzahl der untersuchten Tiere	Anzahl der Transporte	% Anteil der positiven Tiere
Westdeutschland	570	23	4,05
Belgien	95	4	3,15
Mitteldeutschland	130	5	0,73
Holland	220	9	0

b) Herkunft der Schweine aus Deutschland

Herkunft	Anzahl der Transporte	Anzahl der untersuchten Tiere	Anzahl der positiven Tiere	% Anteil positiver Tiere
Kiel	3	26	0	0
		30	0	0
		25	0	8
Hamburg	1	15	3	20
Oldenburg	4	20	0	0
		20	0	0
		20	0	0
		24	0	0
Sulingen	5	24	0	0
		25	2	8
		25	2	8
		25	3	12
Minden	3	18	0	0
		25	0	0
		20	2	10
Braunschweig	5	25	0	0
		24	0	0
		26	0	0
		25	3	12
		30	4	13,3
Hof/Saale	1	22	0	0

Tabelle 13

Herkunft der Rinder

Herkunftsland	Anzahl der untersuchten Tiere	Anzahl der Transporte	% Anteil der Tiere
Westdeutschland	119	5	0
Mitteldeutschland	137	5	1,46

Tabelle 14

Herkunft der Kälber aus Deutschland

Herkunft	Anzahl der Transporte	Anzahl der untersuchten Tiere	Anzahl der positiven Tiere	% Anteil positiver Tiere
Berlin	1	5	3	60
Sulingen	4	6	3	50
		7	4	57,14
		8	5	62,5
		30	19	63,33
Soltau	2	3	2	66,66
		6	5	83,33
Minden	3	4	0	0
		6	0	0
		25	14	56,0
Bielefeld	1	6	4	66,66

III. Besprechung der Ergebnisse

Schweine:

Der rund 4% betragende Anteil hemmstoff-positiver Tiere an der Gesamtzahl der untersuchten deutschen Schweine, wobei je nach Transport und Herkunft zwischen 0 und 20% ermittelt werden konnten, deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren weitgehend, s. Tabelle 15. Insbesondere gilt das für die in Hannover von SCHAPER (1970) mit 2,7% sowie von GISSKE, WENZEL, PICHNARCIK, SCHAPER und ENNEN (1970) mit 2,3% aus dem zum Teil wahrscheinlich gleichen Einzugsgebiet erhobenen Befunde. Auch HEILMANN (1971) hatte mit 3,9% ein ähnliches Ergebnis. Diese Befunde ermöglichten einen Einblick in den "Antibiotika-Status" bei Schweinen im norddeutschen Raum, insbesondere in Niedersachsen, wo der Schwerpunkt der Schweinemast in Deutschland liegt.

Dagegen wurden von BARTELS, ANGERSBACH und KLARE (1972) in Gießen und Frankfurt mit 14,6% und auch von KLEIN (1972) in Koblenz mit 12,1% hemmstoff-positiver Schweine mehrfach höhere Ergebnisse ermittelt. Leider beschränkten sich die Herkunftsangaben der meisten genannten Autoren auf die Schlachthöfe, in denen die Tiere geschlachtet bzw. auf die Untersuchungsämter, in denen sie untersucht worden sind, so daß eine exakte Aussage über die Herkunft aus einem kleineren oder größeren Einzugsbereich nicht gemacht werden kann. Wie wesentlich solche Angaben aber sind, zeigen die Verhältnisse am hiesigen Schlachthof, auf dem Schweine aus einem so weitgestreuten Einzugsgebiet, wie die Tabellen 12a und 12b zeigen, geschlachtet werden. Die Tiere aus den verschiedenen Herkunftsländern wiesen aber deutlich unterschiedliche Anteile hemmstoff-positiver Proben auf, wie in Tabelle 12a zum Ausdruck kommt. Aus einem Durchschnittswert

Tabelle 15

Ergebnisse der in den letzten Jahren ermittelten hemmstoffpositiven normal geschlachteten Schweine, Rinder und Kälber verschiedener Autoren

Autor	Untersuchte Tierart	Tiere *) Anzahl	Untersuchungs-verfahren	positive Tiere (%)
BARTELS (1970)	Kalb	90	Niere in flüss. Agar, erst auf erstarrten Agar den Testkeim	30,0
SCHAPER (1970)	Rind	900	Gartside-Meth.	0,0
	Schwein	1200	"	2,7
	Kalb	1235	"	63,1
GISSKE et al. (1970)	Rind	1004	"	5,5
	Schwein	1409	"	2,3
	Kalb	1508	"	67,3
HEILMANN (1971)	Rind, dtsch.	636	"	1,9
	Rind, dän.	48	"	2,8
	Schwein	938	"	3,9
	Kalb, dtsch.	295	"	84,4
	Kalb, holl.	186	"	31,2
BARTELS et al. (1972)	Rind	247	AH-Test (ALTS)	5,8
	Schwein	521	"	14,6
	Kalb	137	"	82,8
KLEIN (1972)	Rind	136	"	2,4
	Schwein	173	"	12,1
	Kalb	149	"	54,4
MANTEL (1972)	Schwein	572	"	1,0
DREWS (1972)	Kalb	2086	Gartside-Meth.	82,1

*) Die untersuchten Tiere stammten aus verschiedenen, nicht näher bezeichneten Einzugsgebieten.

kann daher keine verallgemeinernde Aussage über die diesbezüglichen Verhältnisse gemacht werden.

Vergleichszahlen über Untersuchungen mit einem ähnlichen Hemmstoff-Test aus Mitteldeutschland und dem Ausland liegen nicht vor. Bemerkenswert aber beim Vergleich der prozentualen Anteile hemmstoffpositiver Schweine in den verschiedenen Herkunftsländern erscheint, daß aus den Einzugsgebieten, in denen Antibiotikazusätze strengstens reglementiert sind, wie in Holland und Mitteldeutschland, die Anteile hemmstoffpositiver Schweine deutlich unter einem Prozent liegen bzw. negativ sind. Bei belgischen Schweinen lagen die Zahlen mit 3,15% in der auch für Deutschland nachgewiesenen Größenordnung.

Rinder:

Das negative Ergebnis bei den aus Bayern stammenden deutschen Rindern liegt weit unter den bislang anderweitig veröffentlichten Ergebnissen. Nur SCHAPER (1970) fand bei einer sehr großen Anzahl untersuchter Tiere auch kein hemmstoffpositives Rind. Demgegenüber lagen die Ergebnisse anderer Autoren (GISSKE et al. 1970, HEILMANN 1971, BARTELS et al. 1972, KLEIN 1972) meist zwischen 2 und 6% . Unter den Rindern aus Mitteldeutschland waren nur zwei, d.s. 1,45% , hemmstoffpositiv. Beide Tiere hatten allerdings, wie bei der Fleischuntersuchung festgestellt wurde, eine chronische Pneumonie, wurden aber tauglich beurteilt. Über eine möglicherweise vor der Schlachtung erfolgte antibiotische Behandlung konnte keine Auskunft erhalten werden.

Kälber:

Der rund 55% betragende Anteil hemmstoffpositiver Kälber liegt insgesamt gesehen niedriger als in den bisher veröffentlichten Ergebnissen anderer Autoren.

Von SCHAPER (1970) wurden 63,1%, von GISSKE et al. (1970) 67,3%, von HEILMANN (1971) 84,4%, von BARTELS et al. (1972) 82,8% und von DREWS (1972) 82,1% aller untersuchten gesunden Kälber als hemmstoffhaltig ermittelt. Nur BARTELS (1970) mit 30% und KLEIN (1972) mit 54,4% fanden niedrigere Prozentanteile. Aus der Tabelle 14 kann aber abgelesen werden, daß auch in den eigenen Untersuchungen im Einzelfall Ergebnisse erzielt wurden, wie z.B. in Soltau 83,3%, die den höchsten der in der Literatur veröffentlichten gleichen. Mit zwei Ausnahmen stammten alle Kälber aus dem Raum Niedersachsen, so daß auch hier ein Vergleich zu den von SCHAPER (1970), GISSKE et al. (1970) und DREWS (1972) ermittelten Werten, die von Tieren aus dem gleichen Bereich stammten, möglich erscheint. Die selbst festgestellten Einzelwerte von 50 bis 83,3% lagen demnach in derselben Größenordnung. Daraus kann abgeleitet werden, daß bei klinisch gesunden und fleischhygienisch unbedenklichen Schlachtkälbern aus dem genannten Einzugsgebiet, aber auch bei Schweinen, wenngleich in geringerem Umfang, stets mit Tieren zu rechnen ist, die Hemmstoffe in nachweisbarem Umfang im Fleisch enthalten.

Bei der Beurteilung zur Untersuchung herangezogener Gewebeproben war die Niere bei allen Tiergruppen das am häufigsten hemmstoffhaltige Organ. Bei allen 90 positiven Tieren (Schweine + Rinder + Kälber) konnten allein in den Nieren 86 mal, d.h. zu 95,6 %, Hemmstoffe nachgewiesen werden.

Die Leber war bei den untersuchten Schweinen und Rindern nur knapp halbsooft positiv wie die entsprechenden Nieren. Ähnliche Beobachtungen machten auch GISSKE et al. (1970), SCHAPER (1970), BARTELS et al. (1972) und DREWS (1972) . Bei den Kälbern

dagegen waren beide Organe fast ebensohäufig hemmstoff-positiv, und zwar die Nieren 57 mal und die Lebern 56 mal.

Die Muskelproben von Schweinen und Rindern erwiesen sich stets als negativ. Nach BARTELS et al. (1972) hatten 10% der hemmstoff-positiven Schweine auch positive Muskelproben. Demgegenüber fanden GISSKE et al. (1970) sowie auch SCHAPER (1970), daß Gewebeproben aus der Muskulatur beim Schwein häufiger positiv waren als die der dazugehörigen Nieren. Bei Rindern fanden GISSKE et al. (1970) und BARTELS (1972) ebenfalls hemmstoff-positive Muskelproben. Daß insgesamt bei hemmstoff-positiven Kälbern Muskelproben häufiger positiv reagierten als die der Rinder und Schweine, beobachteten auch GISSKE et al. (1970), SCHAPER (1970) und DREWS (1972).

Eine Erklärung für die sehr hohen Antibiotikabefunde beim Kalb, aber auch für das Vorkommen beim Schwein, kann darin gesehen werden, daß die für die nutritive Verabreichung zulässigen Antibiotika-Beimengungen zum Futter erhöht waren. Eine derartige Auffassung haben schon BRÜGGEMANN und MERKENSCHLAGER (1958) vertreten. Andererseits muß aber auch daran erinnert werden, daß bereits nach nutritiver Verabreichung im zulässigen Rahmen, die maximale Dosis pro Tier und Tag betrug 90 mg, von MEYN, KALICH und MERKENSCHLAGER (1960), KELCH (1960), CORETTI (1960) und SCHULZ (1962) Hemmstoffe in Organen und Muskulatur festgestellt werden konnten. Die heute zulässigen Antibiotikamengen im Futter sind aber zum Teil noch höher. Sie liegen im Milchaustauschfutter für Kälber beispielsweise bei 12o mg/kg. Dabei kann mit einer Rückstandsbildung gerechnet werden. SCHMIDT und WOLTERSDORF (1972) wiesen bei der heute als normgerecht angesehenen Kälbermast mit CTC und OTC Rückstände nach. Die Höhe des Rück-

standes war stärker von dem Zeitraum zwischen Absetzen der Antibiotika-Fütterung und dem Schlachten als von der Höhe der Dosierung abhängig. Die Autoren stellten weiterhin fest, daß die Empfindlichkeit des auch in der vorliegenden Arbeit benutzten Allgemeinen Hemmstoff-Testes zum Nachweis der beiden genannten Substanzen ausreichend ist, nicht aber für das auch in der Fütterung verwendete Zink-Bacitracin, selbst nicht nach extrem hoher Dosierung von 500 mg/kg. Dies liegt nach SCHAAL und WENZEL (1972) an der relativen Unempfindlichkeit des benutzten Test-Keimes B.subtilis BGA gegenüber Zink-Bacitracin. Für künftige Untersuchungen sollte daher ihrer Ansicht nach der B. subtilis BGA durch den B.subtilis 165 ersetzt werden, der bei gleicher Eignung zur summarischen Erfassung von Hemmstoffen auch eine größere Empfindlichkeit gegenüber Bacitracin und auch Chloramphenicol aufweist.

Antibiotika-Rückstände im Fleisch können mit relativ einfachen Methoden nachgewiesen werden. Orientierende Untersuchungen einer Reihe von Autoren an klinisch gesunden und unverdächtigen Tieren, aber auch an solchen, deren Fleisch nach den Bestimmungen des Fleischbeschaugesetzes einer bakteriologischen Fleischuntersuchung unterzogen werden mußte, haben gezeigt, daß unabhängig von den eingesetzten Methoden und Techniken heute Fleisch von Schlachttieren unbeanstandet in den Verkehr gelangt, das nachweisbare Mengen von Hemmstoffen enthält. Insbesondere gilt das für Kalbfleisch, wie die eigenen Untersuchungen eindeutig beweisen. Aber auch bei Schweinen ist der nachgewiesene Anteil positiver Tiere angesichts der hohen Schlachtziffern nicht unerheblich. Während also einerseits Antibiotika im

Fleisch von Schlachttieren vorkommen, ist man sich andererseits zugleich der vielfältigen Gefahren bewußt, die vom Genuß hemmstoffhaltigen Fleisches direkt oder indirekt ausgehen können, wie in der Literaturübersicht ausgeführt wurde. Zudem sind in der Tierernährung Antibiotika zugelassen, die, wenn sie, was in der Regel geschieht, bis zur Schlachtung mit dem Futter verabreicht werden, trotz Einhaltung der vorgeschriebenen Dosierung, nachweisbare Rückstände im Fleisch hinterlassen.

Eine solche Situation kann aber vom Standpunkt der Gesundheitsvorsorge für den Menschen nicht länger geduldet werden. Vorschläge zur Abhilfe sind bereits des öfteren unterbreitet worden, ohne daß daraus bisher rechtsverbindliche Konsequenzen gezogen worden sind, wenngleich entsprechende Vorschriften seitens des Ministeriums für Gesundheit, Familie, Jugend und Sport in Vorbereitung sind.

Eine obligatorische Durchführung des Hemmstoff-Tests als Ergänzung der bakteriologischen Fleischuntersuchung sowie in Verdachtsfällen sollte unter allen Umständen verbindlich angeordnet werden. Diese Auffassung wurde unter anderem bereits von GEMMER und SEEGER (1970) sowie von LEVETZOW (1971) und BARTELS et al. (1972) vertreten, wobei sie der Ansicht sind, daß hemmstoff-positive Tiere wegen der Gefahr der Maskierung möglicherweise vorhandener pathogener Mikroorganismen untauglich beurteilt werden sollten. Außer der Untersuchung in Verdachtsfällen schlugen MANTEL (1971) und BARTELS et al.(1972) auch eine stichprobenweise Untersuchung geschlachteter Tiere vor. Den relativ hohen Anteil der hemmstoff-positiven Kälber nahmen sie darüberhinaus zum Anlaß, die konsequente Untersuchung aller Schlachtkälber zu fordern. Diese Forderung muß auch nach dem Ergebnis eigener Untersuchungen nachdrücklich erhoben werden.

Eine intensive Stichprobenuntersuchung für Schlachttiere aus Gebieten, aus denen nachgewiesenermaßen ein hoher Prozentsatz hemmstoffhaltiger Schlachttiere zu erwarten ist, wie er unter anderem auch durch die eigenen Untersuchungsbefunde, insbesondere für Kälber, aber auch für Schweine, im norddeutschen Raum ermittelt werden konnte, sollte nachdrücklich in Angriff genommen werden. Eine derartige Untersuchung sollte sich weiterhin nicht nur auf die Organe geschlachteter Tiere beschränken, sondern bereits im Herkunftsgebiet am lebenden Tier erfolgen, damit im positiven Falle durch entsprechende präventive Maßnahmen eine Schlachtung bis zur Elimination der Hemmstoffe hinausgeschoben und damit wirtschaftlicher Schaden vermieden werden könnte. Zu diesem Zweck empfahlen EBRECHT und SEIFERT (1972) einen "intra vitam"-Hemmstofftest mittels Leberbiopsie am noch lebenden, zur Schlachtung anstehenden Tier. Eine Testdauer von nur 5 Stunden würde zwar mit den Bedürfnissen des Gewerbes in Einklang zu bringen, der technische Aufwand aber zu groß sein. Auch Harnuntersuchungen am lebenden Tier könnten in Betracht gezogen werden, da ja, wie die eigenen Untersuchungen gezeigt haben, s. Tabelle 11, bei in Organen positiven Kälbern auch der Harn in gleichem Umfang ein positives Ergebnis liefert.

Sicher wird in Zukunft nicht darauf verzichtet werden können, auch Tiere aus Normalschlachtungen auf das Vorhandensein von Hemmstoffen zu untersuchen. Eine routinemäßige Untersuchung aller Schlachtkörper erscheint aber aufgrund der zwar einfachen, aber zeitraubenden Technik des Allgemeinen Hemmstoff-Testes und anderer Untersuchungsverfahren kaum durchführbar. Vom Ansatz bis zum Ablesen der Teste vergehen etwa 18 Stunden. Erhebliche wirtschaftliche Belastungen und damit Widerstände gegen diese Kontrol-

le wären die Folge.

Wie das Ergebnis der aus Belgien stammenden Schweine zeigt, muß auch bei importierten lebenden Tieren und Fleisch mit dem Hemmstoffproblem gerechnet werden. Aus diesem Grund und um die einheimischen Tierhalter vor wirtschaftlichen Nachteilen aus einseitigen kostenaufwendigen Auflagen zu schützen, müßten rechtsverbindliche Anordnungen auch für importierte Schlachttiere und einzuführendes Fleisch gelten.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen werden aber nur dann ernstgenommen, wenn einem positiven Hemmstoffnachweis eine entsprechend einschneidende fleischhygienische Beurteilung zwingend folgt. Als bisher einzig mögliche rechtliche Konsequenz muß die untaugliche Beurteilung des ganzen Tierkörpers angesehen werden, da das bei uns derzeit allein zugelassene Verfahren zur Brauchbarmachung hygienisch bedenklichen Fleisches, das Erhitzen, eine sichere Inaktivierung der Antibiotika nicht gewährleistet.

Schließlich sollte auch der unter anderem von LEBEK (1970) und KEWITZ (1970) geäußerte Vorschlag, in der Tierernährung nur solche Antibiotika einzusetzen, die bei Mensch und Tier zu therapeutischen Zwecken nicht verwendet werden und die außerdem auch nicht zur Selektion mehrfach resistenter Stämme von Darmbakterien führen, einer Verwirklichung nähergebracht werden. Ein Antibiotikum, das diese Voraussetzungen erfüllt, steht nach Untersuchungen von LEBEK (1972) im Flavomycin bereit. Dementsprechend sollte die futtermittelrechtliche Zulassung von Chlor- und Oxytetracyclin sowie von Oleandomycin und Bacitracin zurückgezogen werden.

Durch Absetzen der Antibiotikabeifütterung einige Tage vor der Schlachtung kann erreicht werden, wie SCHMIDT und WOLTERSDORF (1972) zeigten, daß Hemmstoffe soweit aus dem Organismus entfernt werden, daß ihr Nachweis im Körpergewebe nicht mehr gelingt.

Eine solche Alternative darf aber zur Lösung des Antibiotikaproblems nur übergangsweise in Betracht gezogen werden, da damit das folgenschwere Problem der Resistenzentwicklung nicht bewältigt werden kann.

IV. Zusammenfassung

Von klinisch gesunden und tauglich beurteilten 1015 Schweinen, 256 Rindern und 107 Kälbern aus Westdeutschland, Mitteldeutschland, Belgien und Holland wurden Nieren- und Leberparenchym sowie Muskelgewebe mit Hilfe des sogenannten Allgemeinen Hemmstofftestes untersucht. Dabei erwiesen sich insgesamt 2,86 % der Schweine, 0,78 % der Rinder und 55,14 % der Kälber als hemmstoff-positiv. Bei den aus verschiedenen Ländern stammenden Schweinen konnten unterschiedlich hohe Befunde ermittelt werden. Positiv waren aus Westdeutschland 4,05 %, Belgien 3,15 %, Mitteldeutschland 0,78 % und aus Holland 0 %. Auch bei Tieren aus ein und demselben Einzugsgebiet in Westdeutschland konnten erhebliche Schwankungen festgestellt werden, und zwar zwischen 0 und 20 %. Besonders bedenklich erscheint der hohe Prozentsatz positiver Kälber aus dem norddeutschen Raum, insbesondere aus Niedersachsen. In nur 2 von 11 Transporten waren alle Tiere negativ, in den übrigen lagen die Anteile zwischen 50 und 83,3 %.

Die meisten positiven Befunde konnten aus dem Nierengewebe erhoben werden, gefolgt von Leber und der Muskulatur, die beim Schwein und Rind stets negativ war. Beim Kalb waren auch im Muskelgewebe häufiger Hemmstoffe nachzuweisen. Bei den im Doppelansatz verwendeten Nährböden ermöglichte die saure Charge (pH 6) wesentlich häufiger einen positiven Nachweis und die Hemmzonen waren größer als bei alkalischem pH-Wert (pH 8).

Schlußfolgernd kann gesagt werden:

1. Die Zahl hemmstoff-positiver Tiere variiert nicht nur von Tierart zu Tierart, sondern ist auch von der regionalen Herkunft der Tiere abhängig. Selbst unter den Transporten des gleichen Herkunftsgebietes zeigten sich erhebliche Unterschiede.

Daraus kann abgeleitet werden, daß Probeentnahmepläne bei routinemäßig aufzunehmenden Hemmstofftesten so abgestimmt werden sollten, daß zumindest . aus jedem Transport einige Tiere untersucht werden. Umfangreichere Probeentnahmen sollten dann vorgenommen werden, wenn aus der regionalen Herkunft mit einer höheren Kontaminationsrate zu rechnen ist. Bei Kälbern müßte jedoch entsprechend der allgemein nachgewiesenen hohen Hemmstoffhaltigkeit zum gegenwärtigen Zeitpunkt von jedem Tier eine Untersuchung eingeleitet werden.

2. Zur Aussagekraft der Methode ist zu bemerken, daß Nierenproben die meisten positiven Resultate ergaben und daher in jedem Falle untersucht werden sollten, und daß durch Doppelansätze (Nährböden mit unterschiedlichem pH-Wert) die Zahl positiver Befunde erhöht werden kann.
   Nicht ohne weiteres erklärbar ist die beim Kalb beobachtete Zunahme positiver Befunde bei späterer Untersuchung (2. und 3. Tag). Hier wäre an die Hemmwirkung von Kontaminationskeimen auf Bac. subtilis zu denken, so daß sich die Forderung nach einem schnellen Anlegen der Proben, wenigstens bis zum zweiten Tage, ergibt.
3. Daß hemmstoffpositive Proben nur bei 2 Rindern mit pneumonischen Veränderungen vorlagen, könnte als ein Hinweis darauf gewertet werden, daß bei ausgewachsenen Tieren dieser Art weniger mit Rückständen aus nutritiver Anwendung als vielmehr aus therapeutischer Applikation zu rechnen ist. Untersuchungen auf Hemmstoffe sollten demnach bevorzugt bei Tieren mit organischen Veränderungen durchgeführt werden.
4. Der nicht unerhebliche Prozentsatz positiven Hemmstoffgehalts bei belgischen Schweinen sollte zum Anlaß genommen werden, Stichprobenuntersuchungen auch bei Importfleisch vorzunehmen.

V. LITERATURVERZEICHNIS

ANDRES, J.: (1967)
Anaphylaxien und andere Störungen im Zusammenhang mit der Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche
Schweiz. Arch. Tierhk. 109, 328-334

BARTELS, K.: (1970)
Hemmstoffe auch bei Normalschlachtungen?
Schlacht-Viehhof-Ztg. 70, 309-312

BARTELS, H. ANGERSBACH, H. u. KLARE, H. J.: (1972)
Nachweis von Hemmstoffen auch bei Tieren aus Normalschlachtungen
Fleischwirtschaft 52, 479-482

BISPING, W.: (1962)
Die Kehrseite der Antibiotikatherapie aus der Sicht der Veterinärmedizin
Dtsch. tierärztl. Wschr. 69, 495-498

BOLLER, R. u. PARTILLA, H.: (1960)
Zur Theorie und Praxis der Antibioticamast unter Berücksichtigung der Magenresezierten
Med. Klin. 55, 1105-1110

BONFERT, W. u. BERRANG, K.: (1969)
Hemmstoffnachweis im Rahmen der bakteriologischen Fleischuntersuchung
Arch. Lebensmittelhyg. 20, 61-63

BREHM, G.: (1966)
Diagnostik der Intoleranzen gegenüber Penicillin und anderen Antibiotika
Med. Klin. 61, 1180-1184

BRISBANE, W.: (1963)
Antibiotic reaction in cattle
Canad. Vet. J. 4, 234-235

BRÜGGEMANN, J.: (1955)
Die perorale Verabreichung von Mikrostoffen in ihrer Bedeutung für die Ernährung von Nutztieren
Fortpflanzung, Zuchthyg. Haustierbes. 4, 15-19

BRÜGGEMANN, J.: (1955)
Über die Antibiotika-Anwendung in der Tierernährung
Dtsch. tierärztl. Wschr. 62, 14-16

BRÜGGEMANN, J. u. ZUCKER, H.: (1965)
Zur Frage möglicher Gefahren und Nachteile der Antibiotika-Fütterung
Zschr. Tierernähr. 2, 65- 130

BRÜGGEMANN, J. u. MERKENSCHLAGER, M.: (1958)
Verbleib von Antibiotika im Tierkörper nach Fütterung und Schlachtung
Arch. Lebensmittelhyg. 9, 197-199

BRÜGGEMANN, J., LÖSCH, U., MERKENSCHLAGER, M. u. OFFERDINGER, I.: (1966)
Ablagerung von Tetracyclinen im Gewebe von Tieren bei dem Zusatz von Tetracyclin zum Futter
Zbl. Vet.Med. A, 13, 59-74

BULLING, E. u. STEPHAN, R.: (1970)
Untersuchungen zur übertragbaren Antibiotika-Resistenz bei Darmkeimen
Zbl. Vet. Med. B, 17, 121-124

BULLING, E. u. STEPHAN, R.: (1971)
Die Wirkung der Antibiotika-Beifütterung in nutritiven Dosen auf die Resistenzentwicklung der coliformen Darmflora bei Schweinen
2. Mitteilung: Verbreitung von R-Faktoren durch Antibiotika Anwendung
Zbl. Vet. Med.B, 18, 449- 456

BULLING, E. u. STEPHAN, R.: (1972)
Die Wirkung der Antibiotika-Beifütterung in nutritiven Dosen auf die Resistenzentwicklung der coliformen Darmflora bei Schweinen
3. Mitteilung: R-Infektion von Salmonellabakterien in vivo
Zbl. Vet. Med. B, 19, 268-284

CATRON, D. V.: (1954)
Antibiotika in der Tierernährung
Münchener Symposium

CLARENBURG, A. u. KAMPELMACHER, E. H.: (1957)
Die Bedeutung von Antibiotika für die bakteriologische Fleischbeschau mit besonderer Berücksichtigung der Milzbrand- und Salmonella-Diagnostik
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 70, 203-205

CORETTI, K.: (1959)
Mikrobiologischer Nachweis von Hemmstoffen in Gelatine
Fleischwirtschaft 11, 737-738

CORETTI, K.: (1960)
Die Beeinflussung des Keimgehaltes bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung durch Futter
Fleischwirtschaft 12, 185 - 187

CORETTI, K.: (1961)
Nachweis von Antibiotika in Fleischwaren
Fleischwirtschaft 13, 119-122

DEDEK, J., EYLAND, E. u. VOGEL, I.: (1971)
Nachweis von Hemmstoffen im Rahmen der bakteriologischen Fleischuntersuchung
Mh. Vet.-Med. 26, 604 - 606

DRAHEIM, R.: (1971)
Nachweis von Antibiotikarückständen im Rahmen der bakteriologischen Fleischuntersuchung
Mh. Vet.-Med. 26, 511 - 514

DREWS, H.: (1972)
Untersuchungen des Hemmstoffgehaltes in Organen und Muskulatur normalgeschlachteter Kälber aus dem Einzugsbereich eines nordwestdeutschen Schlachthofes
Vet. med. Diss. Hannover

EBRECHT, A. u. JEIFERT, H.S.H.: (1972)
Versuche zum intra vitam Nachweis von Hemmstoffen bei Schlachttieren
Arch. Lebensmittelhyg. 23, 216 - 221

ENGLISH, P.B. u. SEAWRIGHT, A.A.: (1961)
Plasma and tissue concentrations of chloramphenicol in the pig
Austral. vet. J. 37, 9 - 13

FERRANDO, R.: (1954)
Hormones, antihormones et antibiotiques dans l'alimentation des volailles
Ann. nutr. aliment. 8, 459

FOLTIN, H.: (1960)
Zur Frage des Salmonellennachweises bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung nach Antibiotika-Beifütterung bzw. -Therapie
Vet. med. Diss. München

FORCK, G.: (1971)
Häufigkeit und Bedeutung von Chloramphenicol-Allergien
Dtsch. med. Wschr. 96, 161 - 165

FORSCHNER, E.: (1962) Hemmstoffe in Organen von Schlachttieren
Arch. Lebensmittelhyg. 13, 242 - 246

FREERKSEN, E.: (1956) Antibiotica-Fütterung ohne Gefahr für Mensch und Tier
Futter, Fütterung 61, 488 - 496

GARTSIDE, R. N.: (1968) The detection of antibiotics in canned meats
zit. nach F. K. Käferstein

GEMMER, H.: (1968) Über zwei Fälle von Milzbrand bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung
Vet. Med. Nachr. 122 - 131

GEMMER, H. u. SEEGER, H.: (1970) Der Nachweis von Hemmstoffen in der bakteriologischen Fleischuntersuchung und seine Bedeutung für den Verbraucher
Dtsch. tierärztl. Wschr. 77, 577-580

GERLACH, H.: (1967) Zur Resistenztestung gegen Antibiotika und Sulfonamide
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 80, 231-234

GISSKE, W., WENZEL, S., PICHNARCIK, J., SCHAPER, J. u. ENNEN, E.: (1970) Allgemeiner Hemmstoffnachweis bei normalgeschlachteten tauglich beurteilten Kälbern, Schweinen und Rindern
Arch. Lebensmittelhyg. 21, 25 - 30

HAHN, G.: (1959) Blutserumspiegelbestimmungen beim Hund nach Injektion von Penicillin, Streptomycin und Tetracyclin
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 72 344-345

HANSEN, K.: (1957) Allergie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

HEILMANN, R.: (1971)
Ringuntersuchung auf Hemmstoffe (Antibiotika) bei normalgeschlachteten Rindern, Schweinen und Kälbern an 11 Schlachthöfen in der Bundesrepublik Deutschland
Vet. med. Diss. Hannover

HELWIG, H.: (1964)
Unerwünschte Antibiotika-Wirkungen
Fortschr. Med. 82, 435-438

HØGH, P. und RASMUSSEN, F.:
Koncentrationer af oxytetracyclin i blodplasma of maelk efter parenteral applikation af Terramycin (R) til køer
Nord.vet. med. 16, 997-1003

JAHN, W.: (1956)
Über das Auftreten resistenter Infektionserreger nach der Anwendung von Antibiotika
Tierärztl. Umschau 11, 164-168

KÄFERSTEIN, F. K.: (1964)
Nachweis und Bedeutung des Vorkommens von Antibiotika im Fleisch von Schlachttieren
Vet. med. Diss. Gießen

KALICH, J. u. MERKENSCHLAGER, M.: (1957)
Tierexperimentelle Studien über die Rotlaufpathogenese unter Berücksichtigung der Beifütterung von Antibiotika
Mh. Tierhk. 9, 298-312

KALICH, J. u. MERKENSCHLAGER, M.: (1958)
Zur Frage des Salmonella-Nachweises nach Antibiotika-Therapie bzw.-Beifütterung
Tierärztl. Umschau 13, 324-328

KELCH, F. u. CORETTI, K.: (1959)
Zum Nachweis von Aureomycin in Fleisch- und Organproben von Schlachttieren
Fleischwirtschaft 11, 358-359

KELCH, F.: (1960)
Qualitätsbeeinflussung von Exportschinken durch Aureomycin-Zusätze zum Schweinefutter
Fleischwirtschaft 12, 439-442

KEWITZ, H.: (1970)
Antibiotika in der Tierernährung
Zbl. Vet. Med. B, 17, 116-120

KILLIAN, H.: (1951)
Depot-Penicilline "Penicillin-Blut-Spiegel". Gesetze der Penicillin-Verteilung und Penicillin-Bilanz
Arzneimittelforsch. 1, 107-115

KIND, H.: (1966)
Hemmstoffe unter besonderer Berücksichtigung der Bakteriologischen Fleischuntersuchung
Mh. Vet.-Med. 21, 903-910

KIRCHGESSNER, M. u. FRIESECKE, H.: (1967)
Antibiotika in der praktischen Tierernährung
Mitt. f. d. Tierhaltung 106, 3-18

KISSLING, R.: (1959)
Über den biologischen Nachweis von Antibiotica aus Geweben
Wien. tierärztl. Mschr. 46, 466-472

KISSLING, R.: (1960)
Mikrobiologische Methode zum Nachweis von Antibiotika in Fleisch- und Organproben
Wien. tierärztl. Mschr. 47, 644-651

KLEIN, D.: (1972)
Der Hemmstoff- und Hormonnachweis bei Schlachttieren
Tierärztl. Umschau 27, 25-26

KLIMA, H.: (1966)
Zur Frage des Hemmstoffnachweises anläßlich der Bakteriologischen Fleischuntersuchung
Fleischwirtschaft 46, 1347-1349

KNOTHE, H.: (1958)
Das Verhalten der Darmflora unter langfristiger nicht therapeutischer Gabe von Breitspektrumantibioticis
Ärztl. Wschr. 8, 179-184

KNOTHE, H.: (1966)
Untersuchungen über das Verhalten und über Rückstände von Tetracyclinderivaten im Gewebe und Knochen von Kaninchen unter Berücksichtigung des Zusatzes von Chlortetracyclin in Kaninchenmastfutter
Zschr. Tierphysiol. Tierern. Futtermittelk. 21, 274-282

KNOTHE, H.: (1967)
Antibiotische Stoffe in der Tierhaltung und mögliche Rückwirkungen auf den Menschen im Hinblick auf Allergie und Resistenz
Dtsch. Tierärztebl. 15, Sonderteil, 26-29

KOTTER, L., TERPLAN, G. u. SCHULZ, H.: (1959)
Biologischer Nachweis von Hemmstoffen in Lebensmitteln tierischer Herkunft
Arch. Lebensmittelhyg. 10, 145-152

KOTTER, L.: (1960)
Einschaltung eines biologischen Hemmstofftestes bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung
Fleischwirtschaft 12, 188-189

KRETZER, K.: (1962) Nachweis von Hemmstoffen in Lebensmitteln tierischer Herkunft mit Hilfe des Katalasewertes

Vet. med. Diss. München

KUSCH, D., SIEMS, H. u. SINELL, H. J.: (1972) Zur Antibiotika-Resistenz koagulasepositiver Staphylokokken aus verschiedenen Biotopen

Zbl. Vet. Med. B, 19, 285-290

[illegible]: Einflüsse der antibakteriellen Arzneimittel im Tierfutter auf das Auftreten von Antibiotika und Chemoresistenten pathogenen Keimen

Zbl. Vet. Med. B, 17, 105-114

LEBEK, G.: (1972) Die Wirkung von Flavomycin auf episomal resistente Keime

[illegible]

LEGLER, F.: (1964) Die Entwicklung der Staphylokokkenempfindlichkeit gegen Antibiotica

Arzneimittelforsch. 14, 1361-1362

LEVETZOW, R.: (1971) Untersuchung auf Hemmstoffe im Rahmen der Bakteriologischen Fleischuntersuchung

Bundesgesundheitsbl. 14, 211-213

LIEBSCHER, W.: (1956) Findet eine Ablagerung von Antibiotika im Fleisch und damit gefütterten Tieren statt?

Prakt. Tierarzt 37, 51-55

LIENERT, E.: (1970) Verwendung der Antibiotika in der Tierernährung

Wien. tierärztl. Mschr. 57, 422-426

LÖSCH, U. u. LADANY, S.: (1972) Über das Auftreten von mikrobiologisch wirksamen Hemmstoffen in Fleisch und Organen von Zinkbacitracin-gefütterten Schlachttieren

Schlacht-Viehhof-Ztg. 72, 362-363

LORENZEN, P.: (1967) Anwendung und Auswertung des Antibiotikatestes in der bakteriologischen Fleischuntersuchung

Arch. Lebensmittelhyg. 18, 30-32

MARTEN, G., BRONSCH, K. u. LÜDERS, H.: (1966)
Zur Frage der Oxytetracyclinspeicherung im Knochengewebe nach Zusatz dieses Stoffes zu Kälber-, Schweine- und Mastgeflügelrationen
Zschr. Tierphysiol. Tierernähr. 21, 183-194

MAYR, A.: (1968)
Aktuelle Probleme der Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 81, 394-358

MAYR, A.: (1969)
Antibiotikaallergien beim Tier
Prakt. Tierarzt 50, 264-265

MAYR, A. u. BIBRACK, B.: (1969)
Antibiotikaallergien beim Tier
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 82, 182-194

MERKENSCHLAGER, M.: (1965)
Der Einfluß des Zusatzes von Antibiotika zum Futter auf die Mikroorganismenflora von Nutztieren
Arch. Hyg. Bakt. 149, 659-668

MEYN, A., KALICH, J. u. MERKENSCHLAGER, M.: (1960)
Der Einfluß der Antibiotika-Beifütterung und der Antibiotika-Therapie auf das Ergebnis der bakteriologischen Fleischuntersuchung
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 73, 81-87

MEYER, B., THIEL, W. u. WEIS, W.: (1969)
Bedeutung und Nachweis von Hemmstoffen im Rahmen der BU
Fleischwirtschaft 49, 203-209

MEYER, F.: (1968)
Die Verwendung von Antibiotika in der Rindermast
Tierzüchter 20, 767-769

MITSCHERLICH, E.: (1960)
Untersuchung über Höhe und Dauer des Penicillinblutspiegels bei Schafen nach Anwendung von zwei verschiedenen Depotpenicillinen
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 73, 281-283

NASSAL, J. u. NIEPER, L.: (1971)
Hemmstoffnachweis bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung im Raume Nordbaden
Tierärztl. Umschau 26, 580-583

OBERZILL, W.: (1962)
Die Antibiotika
Verlag Hans Carl, Nürnberg

PICHNARCIK, J., WENZEL, S. u. GISSKE, W.: (1969)
Beitrag zur Methodik des Hemmstoffnachweises in Organen und Muskulatur
Arch. Lebensmittelhyg. 20, 272-279

PIENING, H.: (1962)
Vergleich biologischer Methoden zum Nachweis von Hemmstoffen in Schweinenieren
Vet. med. Diss. München

PILZ, W. u. KAUFMANN, W.: (1956)
"Tardomyocel" ein neues Depot-Penicillin-Präparat
Vet. med. Nachr. 2, 91-99

QUIROZ, R., SUTMÖLLER, P. u. BARROETA, M.: (1964)
Factors associated with chicken anaphylactic reactions to chicken embryos by Foot- and Mouth Diesease vaccine and Flury Rabies vaccine in cattle of Venezuela
Amer.J.Vet. 25, 1627-1638

SCHAAL, E.: (1961)
Erfahrungen über den mikrobiologischen Hemmstoffnachweis bei Geflügelfleisch
Fleischwirtschaft 13, 561-563

SCHAAL, M. u. WENZEL, S.: (1972)
Die Empfindlichkeit von Testkeimen gegenüber verschiedenen Antibiotikareinsubstanzen als Grundlage für den Nachweis von Hemmstoffen in Muskulatur und Organen mit dem Allgemeinen Hemmstofftest (AH-Test)
Arch. Lebensmittelhyg. 23, 189-194

SCHAPER, J.: (1970)
Hemmstoffnachweis bei normal- und krankgeschlachteten Rindern, Kälbern und Schweinen
Vet. med. Diss. Hannover

SCHMID, A.: (1969)
Zur Pharmakologie und Toxikologie der Antibiotika
Prakt. Tierarzt 50, 503-504

SCHMIDT, U. u. WOLTERSDORF, W.: (1972)
Antibiotika in Frischfleisch und Fleischerzeugnissen
Kulmbacher Woche 1972, 44 - 46

SCHULZ, H.: (1960)
Ein Schnellnachweis für Hemmstoffe in Lebensmitteln tierischer Herkunft auf der Basis von TTC
Vet. med. Diss. München

SLUZEWSKI, R. u. KINKA, R.: (1965)
Untersuchungen über den Schwund in Muskelgewebe und inneren Organen der Schlachttiere der zu Heilzwecken verabreichten Antibiotika
Med. wet. (Warszawa) 21, 714 - 716

STEFFEN, C.: (1968)
Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

von SPROCKHOFF, H.: (1960)
Zum Nachweis von Antibioticis in der Niere von Schlachttieren bei der bakteriologischen Fleischuntersuchung mittels Triphenyltetrazoliumchlorid
Dtsch. tierärztl. Wschr. 67, 620 - 622

TANGL, H.: (1964)
Über die Wirkung der Antibiotikafütterung auf den Körper und auf die Nachkommenschaft
Wien. tierärztl. Mschr. 51, 734 - 747

VÖHRINGER, K.: (1957)
Penicillin, Streptomycin und Chloramphenicol in der Veterinärmedizin
Mh. Vet.-Med. 12, 60 - 62

WALTER, A.M. u. HEILMEYER, L.: (1965)
Antibiotika-Fibel
Verlag Georg Thieme, Stuttgart

WATANABE, T. u. LYANG, K.W.: (1962)
Episome-mediated transfer of drug in Enterobacteriaceae.
V. Spontaneous segregation and recombination of resistance factors in Salmonella typhimurium
J. Bact. 84, 422 - 433

WATANABE, T.: (1964)
Selected methods of the genetic of episome-mediated resistance in bacteria
Meth. Med. Res. 10, 202 - 220

WELCH, H.: (1957)
Problem of Antibioticis in food as the Food and Drug Administration sees them
Amer. J. Publ. Health 47, 701 - 705

WENZEL, S.: (1971) Allgemeiner Hemmstoffnachweis bei krankgeschlachteten Rindern und Schweinen und ein Vergleich mit den Hemmstoffnachweisen bei normal geschlachteten Tieren

Arch. Lebensmittelhyg. 22, 200 - 204

WINTER, A.: (1952) Die Heilpflanze der Matthiolus (1611) gegen Infektionen der Harnwege und Verunreinigungen der Wunden bzw. Förderung der Wundheilung im Lichte der Antibiotikaforschung

Madaus Jahresbericht 1952

1.... Futtermittelanordnung vom 24.10.1951

2.... Gesetz zur Änderung futtermittelrechtlicher Vorschriften vom 3.9.1968

3.... Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung der Zusatzstoffe in Tierernährung und Tierhaltung, Mitt. III, August 1968

Lebenslauf

Am 6. 2. 1939 wurde ich, Arsalan Djalili-Afchar, als Sohn des Oberst Mosofar Djalili-Afchar und seiner Ehefrau Morasah Djalili-Afchar, geb. Khalatbari, in Teheran/Iran geboren. In Teheran besuchte ich die Volks-Schule und das Städtische Gymnasium. Im Sommer 1959 legte ich die Reife-prüfung ab.

Im Wintersemester 1963 begann ich das Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule in Hannover und bestand dort am 17. 10. 1970 das tierärztliche Staatsexamen.

Seit Dezember 1970 bin ich als Fleischbeschau-Tierarzt am Vieh- und Schlachthof der Stadt Berlin tätig.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. U. G ö t z e für das Überlassen des Themas, für seine freundliche Unterstützung und seinen wertvollen Rat bei der Abfassung der Arbeit.

B. Ladewig · Dissertationsdruck · 1 Berlin 12 · Pestalozzistr. 105 · Tel. 318885